

平成 21 年 6 月 5 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590085

研究課題名 (和文) 核内受容体を介さないレチノイン酸の作用機構の解明とその応用研究

研究課題名 (英文) Elucidation of retinoic acid mechanism of action mediated through non-retinoic acid nuclear receptors and its applications

研究代表者

高橋 典子 (TAKAHASHI NORIKO)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号 50277696

研究成果の概要：食品等に含まれる微量栄養元素であるビタミン A は健康を維持するため不可欠であり、また癌等の疾病に対しても抵抗性を示すため、予防・治療の観点からも注目されている。本研究ではビタミン A 作用の活性本体であるレチノイン酸の未だ知られていない作用機構を明らかにする手法を確立し、レチノイン酸と癌細胞内で結合する蛋白質のひとつが転移・浸潤に関与する α -アクチニンであることを明らかにした。また、新しい視点から予防・治療薬を見出すため、本法を用いてレチノイン酸の情報伝達機構を解析した。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2007 年度 | 2,000,000 | 600,000 | 2,600,000 |
| 2008 年度 | 1,400,000 | 420,000 | 1,820,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：生物系薬学

キーワード：生化学、レチノイン酸、リン酸化、翻訳後蛋白質修飾

1. 研究開始当初の背景

ビタミン A の活性型であるビタミン A 酸 (レチノイン酸、RA) は皮膚粘膜形成、成長促進、免疫調節、抗癌等、多岐にわたる作用を持つことが知られている。特に、前骨髄性白血病細胞 (HL60 細胞) に対し強力な細胞分化誘導能を持つことから、急性前骨髄球性白血病患者 (APL) の治療に使用される。しかしながら、RA を一回投与した患者は RA に対し耐性となり、再発後 RA を治療薬として使用できなくなることから、その対策は急務である。

RA の作用機構は、一般的にステロイド/甲状腺核受容体多遺伝子ファミリーのひと

つである RA 受容体 (RAR) のみで説明されるが、未だに不明な点も多い。RA 応答が非常に速いこと、RAR を介さない機構で RA 作用が現れること、RAR への親和性が極めて弱いレチノイドでも RA と同様の作用を示すこと等、RAR 機構では説明できない現象も多く報告されている。そこで、新しい RA 作用機構として、RA による蛋白質の修飾反応 (レチノイレージョン、レチノイル化) が見出された。

レチノイレージョンは *in vitro*、*in vivo* と広範囲に及び、RA 処理した HL60 細胞内のレチノイル化蛋白質は僅か約 20 であるが、そのひとつがシグナル伝達に主要な役割を

演じる cAMP 依存性リン酸化酵素、プロテインキナーゼ A (PKA) の調節サブユニット (R) であった。PKA のレチノイル化は RA による HL60 細胞の分化初期に深く関与する、即ち、RA が細胞質内で PKA の調節サブユニットに共有結合することにより、PKA を核内に移行させ、次いでレチノイル化 PKA により核内蛋白質のリン酸化を促して分化を誘導している可能性を示した。また、レチノイレージョンによって RAR で全く説明できなかった RA と cAMP 生成誘導薬であるプロスタグランジン E₂ (PGE₂) の併用における RA のプライミング効果もうまく説明することができた。以上のことから、レチノイレージョンが PKA に核移行シグナルを付加し、核内に情報を伝達して、細胞の分化を誘導する可能性が強く示唆された。

2. 研究の目的

本研究では、RAR とは異なるシグナル伝達系を解明するため、HL60 細胞において、未同定のレチノイル化蛋白質を明らかにし、レチノイル化 PKA によりリン酸化される核内蛋白質の同定を行い、遺伝子発現調節を解明することを目標とした。そして、レチノイル化による蛋白質の局在性及び性質の変化と細胞分化及び増殖への関連性を明らかにすることで、RA 作用を RAR とは異なる新しい視点に立って捉え、癌等の疾病の治療への応用を考えた。

そこで、本研究においては、これらの目標を達成するために、レチノイル化蛋白質の RA 抗体による高感度簡易検出法を検討した。また、本法及び放射標識 RA で検出する従来法を用いて HL60 細胞内レチノイル化蛋白質の同定を行った。さらに、RA による核内リン酸化蛋白質の変動とレチノイル化蛋白質を調べた。以上の検討から得られた結果は、RA による細胞分化の新しい作用機構である RA による蛋白質修飾反応を明らかにし、従来の視点とは全く異った作用機構に基づく医薬品の開発に導く。

3. 研究の方法

(1) RA または [³H]RA 処理した HL60 細胞の調製: HL60 細胞 (2.0×10^6 cells/ml) に 100 nM RA または [³H]-RA を加え、5% CO₂ 存在下 37 °C で培養した。24 時間後、細胞懸濁液を遠心分離した。 [³H]RA を用いた場合は、上清を除去後、細胞内の未反応の [³H]RA を Bligh-Dyer 変法を用いて除去し、凍結乾燥を行った。また、RA を用いた場合は、上清を除去後、細胞を PBS で洗浄した。

(2) RA 処理した HL60 細胞の画分調製: RA 処理 HL60 細胞 ($1.0 \sim 2.0 \times 10^9$ cells 相当) に 0.005% Tween 20 含有 10 mM Tris-HCl buffer (pH 7.5) を 2~3 ml 加え懸濁後、ポリトロンホモジナイザーを用いて均一破碎した。このホモジネートを $100,000 \times g$, 60 分間遠心し、得られた上清を可溶性画分とし、-80 °C で保存した。また沈殿物は、0.005% Tween 20 と 10% CHAPS を含有する 10 mM Tris-HCl buffer (pH 7.5) に懸濁溶解後、再びポリトロンホモジナイザーで破碎した。その後 $100,000 \times g$, 60 分間遠心し、得られた上清は沈殿画分とした。

(3) 陰イオン交換樹脂 (Mono Q) による細胞蛋白質の分離: Mono Q カラムは、2 mM 2-mercaptoethanol, 1 mM EDTA を含む 20 mM Potassium phosphate buffer (pH 6.8) を用いて平衡化した。上記の方法で調製した RA 処理 HL60 細胞の可溶性画分または沈殿画分をカラムに添加し、0-0.5 M NaCl の直線濃度勾配で蛋白質を溶出した。

(4) HL60 細胞の細胞質及び核画分の調製: HL60 細胞 (2×10^7 細胞) を氷冷した Lysis Buffer B (10 mM HEPES pH 7.9, 10 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂, 0.5 mM DDT, 1 mM NaF, 10 mM Glycerophosphate, 0.2 mM PMSF, 1% Protease inhibitor cocktail) で懸濁し、氷上に 10 分放置した。10% Nonidet P-40 を加えて穏やかに攪拌後、遠心 ($4 \text{ }^\circ\text{C}$, $1,000 \times g$, 5 min) し、上清を細胞質画分とした。沈殿に Lysis Buffer C (20 mM HEPES pH 7.9, 420 mM NaCl, 1.5 mM MgCl₂, 0.5 mM DTT, 0.2 mM EDTA, 10% Glycerol, 10 mM Glycerophosphate, 1 mM NaF, 1 mM PMSF, 1% Protease inhibitor cocktail) を加え、氷上に静置後、遠心分離 ($13,000 \times g$, $4 \text{ }^\circ\text{C}$, 10 min) し、得られた上清を核画分とした。

(5) RA 抗体法と一次元-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (1D-PAGE): 1D-PAGE は Laemmli らの方法に準じた。Mono Q 溶出画分は、2×サンプルバッファー (125 mM Tris-HCl (pH 6.8), 4% SDS, 40% glycerol, 10% 2-mercaptoethanol, 0.005% bromophenol blue) と混合後、加熱処理した。蛋白質を 7%, 12.5% 及び 15% 1D- 或いは二次元 (2D) -PAGE (下記) により分離後、ゲル中の蛋白質を polyvinylidene difluoride (PVDF) 膜に転写溶液 (40 mM Tris-glycine, 20% methanol, 0.1% SDS) を用い、セミドライトランスファー装置で転写した。膜をブロッキング後、0.1% Tween 20 含有 PBS (PBS-T) で 100 ~ 10,000 倍に希釈した RA 抗体溶液中に室温で 2 時間放置した。膜を PBS-T で洗浄後、HRP 標識 anti-mouse IgG と室温でインキュベーション

し、ECL Plus Western Blotting Starter Kit, Core で可視化した。

(6) 従来法と 2D-PAGE: 2D-PAGE は O'Farrell らの方法に準じた。[³H]RA 処理した HL60 細胞 (4×10⁶ cells) の乾燥残渣は、9.5 M 尿素、2% NP-40、2% ampholytes (pH 5-7 及び pH 3.5-10) 及び 5% 2-mercaptoethanol を含む等電点電気泳動用緩衝液に溶解した。一次元目は 2% ampholyte を含む等電点ゲルを用いた。二次元目は、10~20% gradient SDS-ゲルを使用した。泳動後のゲルを固定・染色・ENLIGHTNING で増感した後、乾燥した。このゲルを増感 Screen と共に Film に露光し -80 °C 以下で保管した。一方、泳動後のゲルは RA 抗体を用いた Immunoblotting (上記) を行い ECL Plus で可視化した。

(7) プロテアーゼによる蛋白質の限定分解: Mono Q 画分を 7% SDS-PAGE を用いて分離後、目的のバンドを切り出した。その後、V8 プロテアーゼまたはリジルエンドペプチダーゼを添加し、37 °C で 20 時間インキュベーションした。ペプチドを抽出後、濃縮し、0.1% トリフルオロ酢酸に溶解した。

(8) キャピラリー LCμ プロッターによるペプチドの分離とアミノ酸分析: 上記の方法で調製したペプチドは、キャピラリー-LCμ プロッターシステムを用いて分離及び PVDF 膜上へのブロッティングを行い、目的のピーク (ペプチド) を PROCISE™ 492 cLC Protein Sequencer を用いて N-末端アミノ酸配列解析を行った。

(9) リン酸化核内蛋白質の検出: 無処理、RA 処理した HL60 細胞から核を上記の方法で単離・調製した。この核画分中の蛋白質を 1D-PAGE, 2D-PAGE で分離し、リン酸化された蛋白質のみを染色する蛍光物質 Pro-Q Diamond でゲルを染色し、画像解析装置で検出・解析した。

4. 研究成果

(1) 抗体の反応性: HL60 細胞に RA を処理後、得られた細胞から可溶性画分と沈殿画分を調製した。両画分中の蛋白質を Mono Q カラムを使用して分離し、0 ~ 0.5 M NaCl 直線濃度勾配で溶出した。可溶性画分の蛋白質の溶出パターンを Fig. 1A に示す。NaCl 直線濃度勾配により各種蛋白質が分離溶出された。Mono Q カラム後のフラクション (fr.) の蛋白質を 1D-PAGE により分離した後 RA 抗体により Immunoblotting を行ったところ、fr.10 ~ fr.18 に染色蛋白質のバンドが見られた (Fig.1B)。既に同定されている主レチノイル化蛋白質であるビメンチンが fr.17 に、副レ

Fig. 1

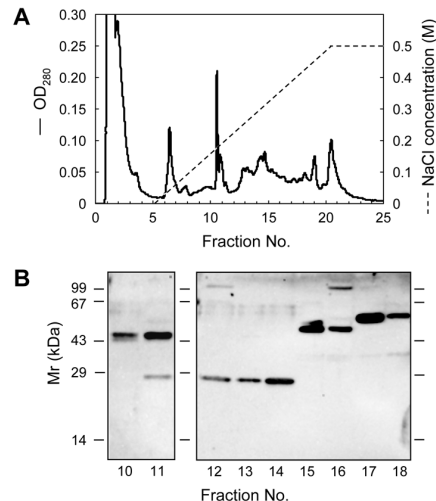


Fig. 2

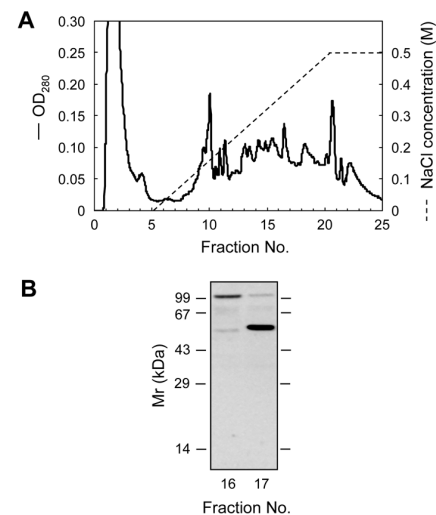
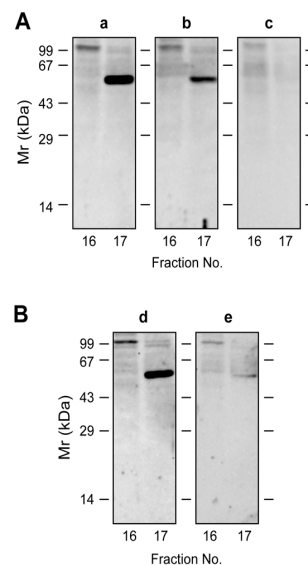


Fig.3

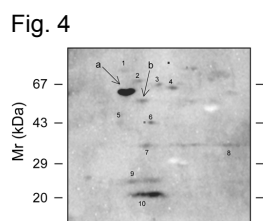


チノイル化蛋白質である PKA の R が fr.15 に、RA 抗体法によっても検出され、その NaCl 溶出濃度は放射性 RA を用いて検出し報告さ

れている濃度と合致した (Fig. 1)。

沈殿画分の蛋白質の溶出パターンは Fig. 2A に示すように、NaCl 直線濃度勾配により各種蛋白質が分離溶出していたことから、10% CHAPS で膜蛋白質が可溶化されていることを確認することができた。また、Mono Q カラム後の fr. の蛋白質を 12.5% SDS-PAGE により分離した後、RA 抗体を使用して Immunoblotting を行ったところ、Fig. 2B に示すように、fr.16 と fr.17 に染色蛋白質のバンド、レチノイル化蛋白質が認められたが、特に、fr.16 の 98 kDa のレチノイル化蛋白質の染色強度は高かった。これら fr.16, fr.17 を用いて、一次抗体希釈を 100 倍、1,000 倍、10,000 倍としたときのバンドの濃さを比較したところ、Fig. 3A のように一次抗体濃度が高い 100 倍 (a) に比べて 1,000 倍 (b) ではバンドの染色は弱くなり、10,000 倍 (c) では消失していた。また、蛋白質濃度を減少させるとバンドの染色強度は減少した (Fig. 3B)。また、予め RA を前処理した RA 抗体を使用した場合、レチノイル化蛋白質を検出することができなかった。以上の結果から、RA 抗体により、レチノイル化蛋白質が特異的に検出できることが明らかとなった。

(2) 放射標識法との比較: RA 処理した HL60 細胞から得られた細胞蛋白質を 2D-PAGE により分離した。PVDF 膜に蛋白質を転写後、RA 抗体を使用して Immunoblotting を行った。Fig. 4 に示すように、RA 抗体を使用し得られた蛋白質のパターンはフィルムに露光した二次元電気泳動の

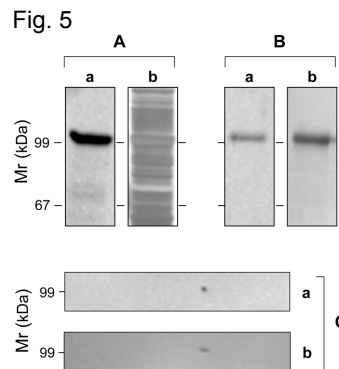


パターン (data not shown) と、ほぼ同じであった (矢印と数字 1 ~ 7)。既に同定されている主レチノイル化蛋白質であるビメンチン (矢印 a) 及び PKA の R (矢印 b) が RA 抗体法においても検出された。以上の結果から、RA 抗体法を使用した方法においても ³H-放射標識 RA を使用した従来法と同様の結果が得られた。

(3) RA 抗体で検出されたレチノイル化蛋白質の同定: Mono Q カラムを使用して分離した沈殿画分の蛋白質の内 (Fig. 2), fr.16 に含まれていた分子量 98 kDa のレチノイル化蛋白質について、同定を行った (Fig. 5Aa)。

Fr.16 に含まれる蛋白質を 1D-PAGE で分離し銀染色を行ったところ、多くの蛋白質バンドが検出された (Fig. 5Ab)。そこで、98 kDa

のレチノイル化蛋白質 (Fig. 5Aa)を精製し、



1D-PAGE で確認したところ、精製標品は、RA 抗体法 (a) 及び銀染色 (b) により単一のバンドとして検出された (Fig. 5B)。また、2D-PAGE でも単一のスポットとして確認した (Fig. 5Ca と 5Cb)。

次に、このレチノイル化蛋白質の精製標品に対し、エドマン分解による N-末端アミノ酸の解析を行ったところ、N 末端 PTH-アミノ酸残基は得られず、N 末端は修飾基でブロックされているものと考えられた。そこで、精製標品に対し内部アミノ酸配列分析を行い、N-末端アミノ酸配列解析を行った結果、3 種類のペプチドのアミノ酸配列 (Table 1) が得られた。この配列をデータベースで検索したところ、アクチン結合蛋白質のひとつである α -アクチニンであることが明らかとなった (Fig. 6)。

Table 1

| Peptide fragment | Amino acid sequence |
|------------------|----------------------|
| Peptide A | LMLLEVISG |
| Peptide B | IKALIRKH |
| Peptide C | MEEIGRISIEMNGTLEDQLS |

Fig. 6

```

1 MVDYHAANQS YQVGPSSAGN GAGGGSSMGD YMAQEDDWR DLLLDPAWEK QQRRTFTAWC
61 NSHLRAGTQ IENIDDFRD GLRMLLEVISGRLPPE RGRMVRKIN NVNKLDFIA
    peptide A
121 SKGKLVISIG AEEIVDGNK MTLGMITII LRFAIQDISV EETSAREGLL LWCQRTAFY
181 KNNVNFHFI SWKDGLAFNA LIHRHREPEI EYDKLRKDDP VTNLNNAFV AEKYLDFPKM
241 LDAEDIVNTA RPEKAIMTY VSSFYHAFSG AQAETAANR ICKVLAVNQE NEHLMEDYEK
301 LASDLLEWR RTIPWLEDRV PQMTIQEMQQ KLEDFRDRV RYHKFPVQEK CQLEINFNTL
361 QTKLRLSNRP AFMPSEGRNV SDINNGWQHL EQAEKGYEEN LLNEIRLER LDHIAEKFRQ
421 KASTHEANTD GKEAMKHRD YETATLSLIS ALIRKHAPE SDLAHQDRV EQIAIAQEL
    peptide B
481 NELDYDSDHN VNTROKICD QWDALGSLTH SRREALEKTE KQLEAIDQLH LEYAKRAAFP
541 NNWMSAMED LQMFIVHTI EEIEGLISAH DQFKSTLPDA DREREAILAI HKEAQRIAES
601 NHIKLSSNP YTTVTPQIIN SKWEKVVQLV PKRDHALLEE QSKQSQNEHL RRFQSAQNV
661 VGFWIQTME MEEIGRISIEMNGTLEDQLSRL KQYERSIVDY KPNLDLLEQQ HGLIQEALIF
    peptide C
721 DNKHTNYTME HIRVQWQLL TTIARTINEV ENQILTRDAK GISQEQMQEF RASFNHFKMD
781 HGGALGFPEE KACLISLGYD VENDORQBAE FNRMISLVDP NBSGLVTFQA FIDFMSBET
841 DTDADQVIA FSRVLADGN FITAEELRE LFPDQAEYCI ARMAPYQPD AVPGALDYKS
901 ESTALYQESD L

```

(4) RA による核内リン酸化蛋白質の変動と核内蛋白質のレチノイル化: 無処理、RA 処理した HL60 細胞から調製した核内蛋白質を 2D-PAGE で分離後、ゲルを ProQ Diamond で染色して比較したところ、多数の蛋白質にお

いてリン酸化は増大していたが、減少している蛋白質も検出された。核内蛋白質を RA 抗体で Immunoblotting を行ったところ、29 kDa ~ 69 kDa の分子量をもつ数種類のレチノイル化蛋白質が認められた。現在、同定を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 6 件)

- ① Noriko Takahashi, Yusuke Watanabe, Yoshie Maitani, Takayasu Yamauchi, Kimio Higashiyama, and Toshihiro Ohba, *p*-Dodecylaminophenol derived from the synthetic retinoid, fenretinide: Antitumor efficacy *in vitro* and *in vivo* against human prostate cancer and mechanism of action. *Int. J. Cancer*, 122: 689-698 (2008). 査読有
- ② Noriko Takahashi, Diphthamide, *Seikagaku*, 80: 142 (2008). 査読有
- ③ Yoshinori Kubo, Toshihiro Ohba, and Noriko Takahashi, Proteins in human myeloid leukemia cell line HL60 reacting with retinoic acid monoclonal antibodies. *J. Biochem.*, 144: 349-355 (2008). 査読有
- ④ Shinya Hasegawa, Masahiro Yamasaki, Tasuku Inage, Noriko Takahashi, and Tetsuya Fukui, Transcriptional regulation of ketone body-utilizing enzyme, acetoacetyl-CoA synthetase, by C/EBPalpha during adipocyte differentiation. *Biochim Biophys Acta. Jun-Jul*; 1779 (6-7): 414-419 (2008). 査読有
- ⑤ Toshihiro Ohba, Takayasu Yamauchi, Kimio Higashiyama, and Noriko Takahashi, Potent anticancer activities of novel aminophenol analogues against various cancer cell lines. *Bioorg Med Chem. Jan 15*; 15(2):847-53 (2007) 査読有
- ⑥ Noriko Takahashi, Vitamin A and proteomics for new drug development, *The Proceedings of the Hoshi University*, Oct 31; 49: 125133 (2007) 査読有

〔学会発表〕(計 32 件)

- ① 山田千穂、今井正彦、高橋典子、レチノイドによる細胞分化誘導作用へのアクチニンの関与、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 26 日 - 28 日 京都
- ② 藤生泰範、高橋典子、*p*-DDAP のマウス皮膚への優れた効果とその作用機構、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 26 日 - 28 日 京都
- ③ 高橋勝彦、高橋典子、 $p57^{Kip2}$ 欠損によるヒト胎盤栄養膜細胞の悪性化、オープンリサーチセンター整備事業研究会、東京、2009 年 2 月 26 日

- ④ 今井正彦、大庭紀宏、高橋典子、レチノイドによる細胞増殖抑制作用の検討、オープンリサーチセンター整備事業研究会、2009 年 2 月 26 日 東京
- ⑤ 藤生泰範、大庭紀宏、今井正彦、高橋典子、Effects of *p*-DDAP on mouse skin in comparison with retinoic acid、*BMB2008*, 日本生化学会第 81 回・日本分子生物学会合同大会 31 回、2008 年 12 月 9 日-12 日、神戸
- ⑥ 亀岡優梨、久保義典、大庭紀宏、高橋典子、Development of a sensitive detection method of retinoic acid-binding proteins in HL60 cells、*BMB2008*, 日本生化学会第 81 回・日本分子生物学会合同大会 31 回、2008 年 12 月 9 日-12 日、神戸
- ⑦ 吉野谷友宏、大庭紀宏、高橋勝彦、高橋典子、Effects of retinoic acid on expression of nuclear protein kinase A、*BMB2008*, 日本生化学会第 81 回・日本分子生物学会合同大会 31 回、2008 年 12 月 9 日-12 日、神戸
- ⑧ 今井正彦、伊藤友里、大庭紀宏、高橋典子、Butyric acid action in differentiation of human embryonal carcinoma cells、*BMB2008*, 日本生化学会第 81 回・日本分子生物学会合同大会 31 回、2008 年 12 月 9 日-12 日、神戸
- ⑨ 高橋勝彦、天野均、浦野友彦、高橋典子、井上聡、 $p57^{Kip2}$ is a $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamin-D3 signaling mediator in osteoblastic maturation、*BMB2008*, 日本生化学会第 81 回・日本分子生物学会合同大会 31 回、2008 年 12 月 9 日-12 日、神戸
- ⑩ 安西智子、高橋勝彦、久保義典、高橋典子、レチノイル化タンパク質からレチノイン酸の放出、日本レチノイド研究会、第 19 回学術集会、2008 年 11 月 23 日-24 日、東京
- ⑪ 江川留美、今井正彦、古賀晋一郎、今泉益栄、高橋典子、新規レチノイド *p*-DDAP のヒト神経芽腫由来細胞に対する細胞増殖抑制作用、日本レチノイド研究会、第 19 回学術集会、2008 年 11 月 23 日-24 日、東京
- ⑫ 高橋勝彦、金山尚裕、板部洋之、高橋典子、CDK インヒビター $p57^{Kip2}$ が絨毛細胞の DHA による脂肪滴蓄積に及ぼす影響の解析、第 16 回日本胎盤学会学術集会、2008 年 11 月 13-14 日、静岡
- ⑬ 古川いずみ、高橋勝彦、大庭紀宏、高橋典子、糖尿病モデルラットにおける体内レチノイド代謝の変化、フォーラム 2008 : 衛生薬学・環境トキシコロジー、2008 年 10 月 17 日-18 日、熊本
- ⑭ 高橋典子、江川留美、今井正彦、大庭紀宏、血中レチノール量を低下させないレチノ

- イド誘導体、：各種癌に対する抗腫瘍作用とその作用機構、フォーラム 2008：衛生薬学・環境トキシコロジー、2008年10月17日-18日、熊本
- ⑮ Noriko Takahashi, Yusuke Watanabe, and Toshihiro Ohba, Biological evaluation of new derivatives of *N*-(4-hydroxy phenyl) retinamide (fenretinide), The FASEB Summer Research Conference, "Retinoid", June 15-22, 2008, New Haven, CT, USA
- ⑯ 高橋勝彦、金山尚裕、原俊太郎、板部洋之、高橋典子、CDK インヒビター p 57Kip2 の欠損がもたらす妊娠性高血圧症候群の解析、第9回 Pharmacology-Hematology シンポジウム、2008年6月20-21日、東京
- ⑰ 江川留美、大庭紀宏、古賀晋一郎、今泉益栄、高橋典子、p-DDAP の神経芽腫に対する抗腫瘍作用、日本薬学会第128年会、2008年3月26日-29日、横浜
- ⑱ 安西智子、大庭紀宏、久保義典、和田将志、高橋典子、レチノイン酸による *in vitro* タンパク質修飾反応における SH 還元剤の影響、日本薬学会第128年会、2008年3月26日-29日、横浜
- ⑲ 大庭紀宏、高橋典子、レチノイドの抗酸化作用と抗癌作用の関連性、オープンリサーチセンター整備事業研究会、2008年2月28日、東京
- ⑳ 安西智子、大庭紀宏、久保義典、高橋典子、臓器内タンパク質へのレチノイル-CoA の転移、オープンリサーチセンター整備事業研究会、2008年2月28日、東京
- 21) 大庭紀宏、渡邊祐介、高橋典子、Anticancer activity of novel compounds derived from of *N*-(4-hydroxyphenyl)retinamide against prostate cancer and mechanism of action、BMB2007、第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会、合同大会、2007年12月11日-15日、横浜
- 22) 深澤悠太、内藤まどか、大庭紀宏、高橋典子、Effects of retinoic acid on farnesylation of Ras proteins、BMB2007、第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会、2007年12月11日-15日、横浜
- 23) 山田千穂、大庭紀宏、高橋典子、Involvement of α -actinin into retinoic acid action、BMB2007、第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会、2007年12月11日-15日、横浜
- 24) 藤生泰範、高須真吾、大庭紀宏、高橋典子、Retinoylation and extracellular matrix degradative enzyme in mouse skin、BMB2007、第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会、2007年12月11日-15日、横浜
- 25) 伊藤友里、江川留美、大庭紀宏、高橋典子、ブチレートによるヒト胚性腫瘍細胞の分化、日本レチノイド研究会、第18回学術集会、2007年11月23日-24日、東京
- 26) 中曾根絢子、大庭紀宏、高橋典子、ヒストンのアセチル化に及ぼすレチノイン酸の影響、日本レチノイド研究会、第18回学術集会、2007年11月23日-24日、東京
- 27) 高橋典子、大庭紀宏、レチノイドの構造と抗酸化活性、第35回構造活性相関シンポジウム、2007年11月15日-16日、京都
- 28) 高橋典子、古川いづみ、大庭紀宏、糖尿病ラットの血中ビタミンA濃度、フォーラム 2007：衛生薬学・環境トキシコロジー、2007年11月1日-2日、大阪
- 29) 大庭紀宏、安西智子、久保義典、高橋典子、二段階反応で進行するビタミンA酸による蛋白質修飾 (レチノイル化)、フォーラム 2007：衛生薬学・環境トキシコロジー、2007年11月1日-2日、大阪
- 30) 中曾根絢子、大庭紀宏、高橋典子、前骨髄性白血病細胞 HL60 における分化時のヒストンのアセチル化、第51回日本薬学会関東支部大会、2007年10月6日、東京
- 31) 伊藤友里、大庭紀宏、高橋典子、ブチレートとレチノイン酸によるヒト胚性腫瘍細胞の分化、第51回日本薬学会関東支部大会、2007年10月6日、東京
- 32) Noriko Takahashi, Yoshinori Kubo, and Toshihiro Ohba, Examination of two-step protein modification by retinoic acid (retinoylation), Experimental Biology, April 28-May 2, 2007, ASBMB Annual Meeting, Washington D.C. USA
6. 研究組織
- (1)研究代表者
高橋 典子 (Takahashi Noriko)
星薬科大学・薬学部・教授
研究者番号 50277696
- (2)研究分担者
2007年度
大庭 紀宏 (Ohba Toshihiro)
星薬科大学・薬学部・助手
研究者番号 50409364
- 2008年度
今井 正彦 (Imai Masahiko)
星薬科大学・薬学部・助教
研究者番号 40507670
- (3)連携研究者 該当者なし