

機関番号：32525
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20590066
 研究課題名（和文） ポリアミン輸送蛋白質及びNMDA受容体の分子解剖と活性構造相関
 研究課題名（英文） Structure and functions of polyamine transport proteins and NMDA receptors
 研究代表者
 柏木 敬子 (KASHIWAGI KEIKO)
 千葉科学大学・薬学部・教授
 研究者番号：80169424

研究成果の概要（和文）：細胞増殖因子ポリアミン（プトレスシン、スペルミジン、スペルミン）の輸送機構の解明とポリアミンによる NMDA 受容体活性調節機構解明を目指し研究を行った。その結果、新たにスペルミジン排出系を同定し、ポリアミン取り込み系に関して活性に関わるアミノ酸残基を同定した。また、スペルミンにより活性調節を受ける NMDA 受容体の調節領域(R domain)の性質を明らかにすると共に、チャンネル領域のスペルミン調節部位を同定した。

研究成果の概要（英文）：Polyamines (putrescine, spermidine and spermine) play important roles in cell proliferation and differentiation. In this study, mechanism of polyamine transport and role of polyamines on NMDA receptor activities have been studied. As the results, a spermidine excretion system was newly identified and amino acid residues involved in the activities of polyamine uptake system were identified. Properties of regulatory (R) domains of NMDA receptor were characterized and regulatory sites by spermine in the channel region of NMDA receptor were identified.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：生理活性アミン、ポリアミン、脳・神経、NMDA 受容体、輸送、プトレスシン、スペルミジン、スペルミン

1. 研究開始当初の背景

低分子塩基性生理活性物質ポリアミンは、通常2価カチオンであるプトレスシン、3価カチオンであるスペルミジン、4価カチオンであるスペルミンより成る。ポリアミンは1価のイオンを除くと、細胞内では低分子物質としてMg²⁺と共に二大成分であり、主として核酸との相互作用により細胞増殖・分化因子として機能する。

このポリアミンの細胞内濃度は生合成・分解・輸送により厳密に調節されている。ポリアミン輸送系に関して、我々は世界で初めて大腸菌の3種のポリアミン輸送系遺伝子を同定し、その性質を明らかにしてきた。2種のポリアミン取り込み系（スペルミジン優先取り込み系のPotABCD系とプトレスシン特異的取り込み系のPotFGHI系）はいずれも4種類の蛋白質（基質結合蛋白質PotDとPotF、

2種の膜貫通蛋白質PotBCとPotHI及びエネルギー供給に関与するPotA ATPaseとPotG ATPase)より構成されるATP-binding cassette (ABC) transporterであり、PotDとPotFの立体構造及びポリアミン認識部位をX線結晶構造解析と変異蛋白質の活性測定より明らかにした。さらに、PotA ATPaseの活性中心とスペルミジンによる調節部位を明らかにした。一方もう一種のPotEは12ヶ所の膜貫通部位を有するプトレスシン排出蛋白質である。potE遺伝子は誘導性オルニチン脱炭酸酵素遺伝子とオペロンを形成しており、カダベリン排出蛋白質CadBと誘導性リジン脱炭酸酵素のオペロンと共に酸性条件下で遺伝子発現が上昇し、細胞増殖に寄与することを明らかにした。真核細胞のポリアミン輸送系に関しては酵母を用い、真核細胞で初めて9種のポリアミン輸送蛋白質を同定した〔排出蛋白質 (TPO1~TPO5)、取り込み蛋白質 (UGA4, GAP1, DUR3, SAM3)〕。それらは12~14ヶ所の膜貫通部位を有する蛋白質であり、これら蛋白質のうち、数種はリン酸化により活性が調節されていた。

興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体のサブタイプであるNMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体は、Na⁺だけでなくCa²⁺をニューロンに輸送することにより、記憶の形成など神経可塑性の中心的役割を担っている。また、その高いCa²⁺透過性故に脳虚血時の症状悪化に強く関与している。NMDA受容体は2種のサブユニット (NR1とNR2) から成るテトラマーを形成し、アゴニストとしてグルタミン酸の他にグリシンを必要とする。我々はこのNMDA受容体の活性がポリアミンにより興奮時 (脱分極時)には活性化され、静止時 (過分極時)には阻害されること、すなわち、ポリアミンによりNMDA受容体がより効果的に機能することを明らかにした。更に、NMDA受容体上の活性化に関わるポリアミンの結合部位を、種々の変異NMDA受容体に対するポリアミンの効果を測定することにより決定した。その結果、促進に関わるポリアミンの作用部位はNMDA受容体の最もN末端側に位置していた。すなわち、NMDA受容体にはイオンチャンネル形成領域、アゴニスト結合領域以外に調節領域 (R domain) がNMDA受容体の最も外側に位置することを明らかにし、R domainの構造モデルを提唱した。ポリアミンの阻害に関わる結合部位についても同様な手法を用いて解析し、その結合部位はイオンチャンネル形成領域のチャンネルブロックに関与しているMg²⁺の結合部位と重複していること、及びチャンネルは主としてM2ループとM3膜貫通領域よりなることを明らかにした。

2. 研究の目的

我々は、ポリアミン輸送蛋白質とNMDA受容体は共にカチオンの輸送に関与しており、かつNMDA受容体はポリアミンにより活性調節を受け、更にはポリアミン結合部位の構造がポリアミン輸送系のPotD基質結合蛋白質とその構造が類似しているため、これ迄に2つの研究を並行して展開してきた。本研究ではこれ迄の研究を更に発展させ、大腸菌で新たなスペルミジン排出系の同定を試み、さらにスペルミジン取り込み系PotA, PotB, PotC及びPotD複合体の分子解剖を行い、活性構造相関を明らかにすると同時に、ポリアミンによるこれら蛋白質の活性調節について詳細な解析を行う。さらにNMDA受容体のR domainとチャンネル領域との相互作用を分子レベルで明らかにし、神経可塑性やアルツハイマー病等認知症発症に関与するNMDA受容体に対するポリアミンの役割を明らかにする。この知見より、ポリアミン誘導体をNMDA受容体作用薬として開発する礎とする。

3. 研究の方法

(1) 大腸菌のポリアミン輸送活性測定は、ポリアミン輸送蛋白質をコードしている遺伝子を含むプラスミドを形質導入することにより行った。
(2) 部位特異的変異導入 (site-directed mutagenesis) は、PCRを用い overlap extension法により行った。
(3) ポリアミンによるNMDA受容体活性調節は、アフリカツメガエルの卵母細胞に正常NMDA受容体または変異NMDA受容体をコードするmRNAを注入し、1~2日後にアゴニストであるグリシン及びグルタミン酸依存の電流を測定することにより検討した。電流は興奮時 (脱分極時)は-20 mVに、静止時 (過分極時)は-100 mVに電圧を固定し測定した。

4. 研究成果

(1) 酵母で5種のポリアミン排出蛋白質 (TPO1~5)を同定したが、大腸菌では未同定であった。大腸菌でこれまで33種の薬物排出蛋白質が同定されているが、この中でポリアミンのうちのスペルミジンを排出できる蛋白質が存在するかどうか検討したところ、MdtJI蛋白質がスペルミジンを排出することが明らかとなった。また、mdtJI mRNAはスペルミジンにより発現量が上昇することが明らかとなった。
(2) 大腸菌のスペルミジン輸送系はPotABCDの4種の蛋白質より成るABCトランスポーターであり、そのうちの基質結合蛋白質PotDとエネルギー供給蛋白質であるPotAの構造をこれまでに明らかにしてきた

ので、今回はチャネル形成蛋白質である PotB、PotC 蛋白質中のスペルミジン輸送に関与するアミノ酸残基として、PotB の Trp⁸、Tyr⁴³、Trp¹⁰⁰、Leu¹¹⁰、Tyr²⁶¹、PotC の Trp⁴⁶、Asp¹⁰⁸、Glu¹⁶⁹、Ser¹⁹⁶、Asp¹⁹⁸、Asp¹⁹⁹ の 11 種を同定し、それぞれのアミノ酸残基の機能を解析した。PotB の Trp⁸ は PotB、PotC の膜への挿入に必須であった。PotB の Tyr⁴³、Trp¹⁰⁰、Leu¹¹⁰、PotC の Trp⁴⁶、Asp¹⁰⁸、Ser¹⁹⁶、Asp¹⁹⁸ は PotD との結合に関与していた。PotB の Leu¹¹⁰ と Tyr²⁶¹、PotC の Asp¹⁰⁸、Asp¹⁹⁸、Asp¹⁹⁹ はスペルミジンの認識に関与していた。更に PotB の Trp¹⁰⁰、Tyr²⁶¹、PotC の Asp¹⁰⁸、Glu¹⁶⁹、Asp¹⁹⁸ は PotA の ATPase 活性に関与していた。この中で、PotB の Trp¹⁰⁰ は PotD との結合と ATPase 活性に、PotB の Leu¹¹⁰ は PotD との結合とスペルミジンの認識に、PotB の Tyr²⁶¹ はスペルミジンの認識と ATPase に関与していた。更に、PotC の Asp¹⁰⁸ と Asp¹⁹⁸ は上記 3 種の全ての機能に関与していた。これらアミノ酸残基はペリプラズム側と細胞質側の膜表面に位置しており、スペルミジンの認識、並びに細胞質への放出時に、PotA ATPase の作用で、その構造を変えることにより機能することが示唆された。

(3) NMDA 受容体は、スペルミンにより脱分極時の活性促進、静止時のチャネルブロック作用と二面的に調節されている。チャネル形成領域のどの部分が活性促進及びチャネルブロック作用に関わっているかを、部位特異的変位導入により 100 種以上の変異体を作製し検討した。その結果、スペルミンによる活性促進には NR1 受容体の M2 ループ及び M3 領域並びに NR2 受容体の M3 領域が関与していた。また、チャネルブロック作用には、NR2 受容体の M2 ループ及び M1、M3 領域が主として関与していた。すなわち、NR1 と NR2 受容体はチャネル中で非対称構造をとっていることが明らかとなった。

(4) NMDA 受容体の活性化に関わるスペルミン結合部位は、N 末端側に存在している。この約 350 アミノ酸残基から成る R domain を大腸菌で発現させ、3 種の精製 R domain (NR1-R、NR2A-R 及び NR2B-R) を得た。これら R-domain へのスペルミン、脳機能改善薬イフェンプロジルの結合能を測定した。その結果、スペルミンは NR1-R、NR2A-R 及び NR2B-R に結合し、その強さは NR1-R > NR2B-R > NR2A-R であった。イフェンプロジルは NR1-R と NR2B-R に結合したが、NR2A-R には結合しなかった。

(5) スペルミンは NMDA 受容体の N 末端に位置する R domain に結合し、活性を促進する。一方、脳機能改善薬であるイフェンプロジルは同様に R domain に結合し、その活性を阻害する。スペルミン及びイフェンプロジルが R domain NR1R と NR2BR のどの部位

に結合し、活性を調節しているかを変異体の活性測定に基づいて検討した。R domain は貝殻構造を取っているが、NR1R ではスペルミンがその溝部分に結合し、イフェンプロジルは N 末端側の表面に結合したのに対し、NR2BR では、イフェンプロジルが溝部分に結合し、スペルミンが C 末端側の表面に結合した。溝部分に結合すると R domain の構造が大きく変化すると想定されるので、NR1R のスペルミンによる構造変化がチャネルのオープンに関与し、NR2BR のイフェンプロジルによる構造変化がチャネルのクローズに関与することが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 23 件)

- (1) Saiki, R., Park, H., Ishii, I., Yoshida, M., Nishimura, K., Toida, T., Tatsukawa, H., Kojima, S., Ikeguchi, Y., Pegg, A. E., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Brain infarction correlates more closely with acrolein than with reactive oxygen species. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **404**, 1044-1049 (2011) 査読有
- (2) Yoshida, M., Mizoi, M., Saiki, R., Kobayashi, E., Saeki, N., Wakui, K., Kusaka, T., Takizawa, H., Kashiwado, K., Suzuki, N., Fukuda, K., Nakamura, T., Watanabe, S., Tada, K., Tomitori, H., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Relationship between metabolic disorders and relative risk values of brain infarction estimated by protein-conjugated acrolein, IL-6 and CRP together with age. *Clin. Chim. Acta* **412**, 339-342 (2011) 査読有
- (3) Higashi, K., Sakamaki, Y., Herai, E., Demizu, R., Uemura, T., Saroj, S. D., Terui, Y., Nishimura, K., Toida, T., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Identification and functions of amino acid residues in PotB and PotC involved in spermidine uptake activity. *J. Biol. Chem.* **285**, 39061-39069 (2010) 査読有
- (4) Terui, Y., Tabei, Y., Akiyama, M., Higashi, K., Tomitori, H., Yamamoto, K., Ishihama, A., Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Ribosome modulation factor, an important protein for cell viability encoded by the polyamine modulon. *J. Biol. Chem.* **285**, 28698-28707 (2010) 査読有
- (5) Igarashi, K., and Kashiwagi, K.:

- Modulation of cellular function by polyamines. (Review article) *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **42**, 39-51 (2010) 査読有
- (6) Yoshida, M., Higashi, K., Kobayashi, E., Saeki, N., Wakui, K., Kusaka, T., Takizawa, H., Suzuki, N., Fukuda, K., Nakamura, T., Watanabe, S., Tada, K., Machi, Y., Mizoi, M., Toida, T., Kanzaki, T., Tomitori, H., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Correlation between images of silent brain infarction, carotid atherosclerosis and white matter hyperintensity, and plasma levels of acrolein, IL-6 and CRP. *Atherosclerosis* **211**, 475-479 (2010) 査読有
- (7) Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Characteristics of cellular polyamine transport in prokaryotes and eukaryotes. (Review article) *Plant Physiol. Biochem.* **48**, 506-512 (2010) 査読有
- (8) Higashi, K., Yoshida, M., Igarashi, A., Ito, K., Wada, Y., Murakami, S., Kobayashi, D., Nakano, M., Sohda, M., Nakajima, T., Narita, I., Toida, T., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Intense correlation between protein-conjugated acrolein and primary Sjögren's syndrome. *Clin. Chim. Acta*, **411**, 359-363 (2010) 査読有
- (9) Yoshida, M., Higashi, K., Jin, L., Machi, Y., Suzuki, T., Masuda, A., Dohmae, N., Suganami, A., Tamura, Y., Nishimura, K., Toida, T., Tomitori, H., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Identification of acrolein-conjugated protein in plasma of patients with brain infarction. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **391**, 1234-1239 (2010) 査読有
- (10) Uemura, T., Higashi, K., Takigawa, M., Toida, T., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Polyamine-modulon in yeast — stimulation of COX4 synthesis by spermidine at the level of translation. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **41**, 2538-2545 (2009) 査読有
- (11) Masuko, T., Namiki, R., Nemoto, Y., Miyake, M., Kizawa, Y., Suzuki, T., Kashiwagi, K., and Igarashi, K., Kusama, T.: Neuroprotection by tosyl-polyamine derivatives through the inhibition of ionotropic glutamate receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **331**, 522-530 (2009) 査読有
- (12) Saiki, R., Nishimura, K., Ishii, I., Omura, T., Okuyama, S., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Intense correlation between brain infarction and protein-conjugated acrolein. *Stroke* **40**, 3356-3361 (2009) 査読有
- (13) Yoshida, M., Tomitori, H., Machi, Y., Katagiri, D., Ueda, S., Horiguchi, K., Kobayashi, E., Saeki, N., Nishimura, K., Ishii, I., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Acrolein, IL-6 and CRP as markers of silent brain infarction. *Atherosclerosis* **203**, 557-562 (2009) 査読有
- (14) Yoshida, M., Tomitori, H., Machi, Y., Hagihara, M., Higashi, K., Goda, H., Ohya, T., Niitsu, M., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Acrolein toxicity: comparison with reactive oxygen species. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **378**, 313-318 (2009) 査読有
- (15) Nishimura, K., Okudaira, H., Ochiai, E., Higashi, K., Kaneko, M., Ishii, I., Nishimura, T., Dohmae, N., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Identification of proteins whose synthesis is preferentially enhanced by polyamines at the level of translation in mammalian cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **41**, 2251-2261 (2009) 査読有
- (16) Terui, Y., Higashi, K., Tabei, Y., Tomitori, H., Yamamoto, K., Ishihama, A., Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Enhancement of the synthesis of RpoE and StpA by polyamines at the level of translation in *Escherichia coli* under heat shock conditions. *J. Bacteriol.* **191**, 5348-5357 (2009) 査読有
- (17) Higashi, K., Terui, Y., Suganami, A., Tamura, Y., Nishimura, K., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Selective structural change by spermidine in the bulged-out region of double-stranded RNA and its effect on RNA function. *J. Biol. Chem.* **283**, 32989-32994 (2008) 査読有
- (18) Masuko, T., Miyake, M., Kusama-Eguchi, K., Koike, T., Kimura, E., Kizawa, Y., Kashiwagi, K., Igarashi, K., and Kusama, T.: Differential effects of linear and cyclic polyamines on NMDA receptor activities. *Neurochem. Int.* **53**, 38-44 (2008) 査読有
- (19) Han, X., Tomitori, H., Mizuno, S., Higashi, K., Füll, C., Fukiwake, T.,

- Terui, Y., Leewanich, P., Nishimura, K., Toida, T., Williams, K., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Binding of spermine and ifenprodil to a purified, soluble regulatory domain of the *N*-methyl-D-aspartate receptor. *J. Neurochem.*, **107**, 1566-1577 (2008) 査読有
- (20) Jin, L., Miyazaki, M., Mizuno, S., Takigawa, M., Hirose, T., Nishimura, K., Toida, T., Williams, K., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: The pore region of *N*-methyl-D-aspartate receptors differentially influences stimulation and block by spermine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **327**, 68-77 (2008) 査読有
- (21) Higashi, K., Terui, Y., Inomata, E., Katagiri, D., Nomura, Y., Someya, T., Nishimura, K., Kashiwagi, K., Kawai, G., and Igarashi, K.: Selective structural change of bulged-out region of double-stranded RNA containing bulged nucleotides by spermidine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **370**, 572-577 (2008) 査読有
- (22) Higashi, K., Ishigure, H., Demizu, R., Uemura, T., Nishino, K., Yamaguchi, A., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Identification of a spermidine excretion protein complex (MdtJI) in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **190**, 872-878 (2008) 査読有
- [学会発表] (計 60 件)
- (1) 吉沢祐樹, 水野聡美, 富取秀行, 韓霞, 益子崇, 菅波晃子, 田村裕, 東恭平, 齋木遼太郎, 西村和洋, 戸井田敏彦, 柏木敬子, 五十嵐一衛. NMDA 受容体調節領域 NR1R と NR2BR の構造と機能. 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月 30 日, ツインメッセ静岡
- (2) 柏木敬子, 酒巻善春, 東恭平, 戸来江美子, 出水理砂, 植村武, Sunil D. Saroj, 照井祐介, 西村和洋, 戸井田敏彦, 五十嵐一衛. スペルミジン輸送活性に関与する PotB 及び PotC のアミノ酸残基の同定とその機能. 日本薬学会第 131 年会, 2011 年 3 月 30 日, ツインメッセ静岡
- (3) 柏木敬子, 吉田円, 東恭平, 小林英一, 佐伯直勝, 町佳樹, 溝井睦美, 戸井田敏彦, 神崎哲人, 富取秀行, 五十嵐一衛. 無症候性脳梗塞, 頸部動脈硬化及び大脳白質病変の画像とアクロレイン, IL-6 及び CRP の血漿レベルとの相関. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会, 2010 年 12 月 8 日, 神戸国際展示場
- (4) Kashiwagi, K., Terui, Y., Uemura, T., Higashi, K., Okudaira, H., Ochiai, E., Akiyama, M., Tomitori, H., Nishimura, K., Toida, T., Igarashi, K. Polyamine modulation in *Escherichia coli*, yeast and mammalian cells. 2nd International Conference on the Role of Polyamines and their Analogs in Cancer and other Diseases, 2010 年 12 月 3 日, Rome, Italy
- (5) Higashi, K., Sakamaki, Y., Herai, E., Demizu, R., Uemura, T., Saroj, S. D., Zenda, R., Terui, Y., Nishimura, K., Toida, T., Kashiwagi, K., Igarashi, K.: Identification and functions of amino acid residues in PotB and PotC involved in spermidine uptake activity. 2nd International Conference on the Role of Polyamines and their Analogs in Cancer and other Diseases, 2010 年 12 月 4 日, Rome, Italy
- (6) Kashiwagi, K., Yoshida, M., Higashi, K., Kobayashi, E., Saeki, N., Machi, Y., Mizoi, M., Toida, T., Kanzaki, T., Tomitori, H., Igarashi, K. Correlation between images of silent brain infarction, carotid atherosclerosis and white matter hyperintensity, and plasma levels of acrolein, IL-6 and CRP. 2010 International Polyamine Conference, Gotemba, Japan, 2010 年 6 月 17 日, 御殿場高原ホテル BU
- (7) 齋木遼太郎, 朴恵林, 石井伊都子, 西村和洋, 戸井田敏彦, 辰川英樹, 小嶋聡一, 柏木敬子, 五十嵐一衛: ポリアミンから産生されるアクロレインの脳梗塞巣形成に果たす役割. 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 28 日, 就実大学, 岡山
- (8) Kashiwagi, K., Han, X., Mizuno, S., Tomitori, H., Higashi, K., Terui, Y., Nishimura, K., Toida, T., Williams, K., Igarashi, K. Binding of spermine and ifenprodil to a regulatory domain (R-domain) of the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor and the role of R-domain on the activity of NMDA receptor. 第 31 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2009 年 12 月 1 日, 大阪大学コンベンションセンター
- (9) 中村瑞穂, 富取秀行, 照井祐介, 吉田円, 柏木敬子, 五十嵐一衛: アクロレイン耐性細胞の樹立とそのアクロレイン毒性除去機構. 第 82 回日本生化学会大会. 2009 年 10 月 23 日, 神戸国際会議場
- (10) Kashiwagi, K., Terui, Y., Higashi, K., Okudaira, H., Ochiai, E., Tomitori, H.,

Nishimura, K., Yamamoto, K., Ishihama, A., Igarashi, K. Polyamine effect on protein synthesis and its mechanism. Gordon Research Conference on Polyamines, 2009年6月22日, Waterville Valley, NH, USA

- (11) 韓霞, 富取秀行, 水野聡美, 東恭平, 吹譯友秀, 照井祐介, 西村和洋, 戸井田敏彦, 柏木敬子, 五十嵐一衛. スペルミン及びイフェンプロジルの NMDA 受容体調節領域への結合能. 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月 26 日, 国立京都国際会館
- (12) 柏木敬子, 山下智子, 西村和洋, 奥平宏之, 當銘真悠子, 東恭平, 藤原邦雄, 五十嵐一衛. 細胞周期進行におけるポリアミンの役割解析. 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月 26 日, 国立京都国際会館
- (13) 出水梨沙, 東 恭平, 酒巻善春, 植村武史, 戸来江美子, 善田理沙, 西村和洋, 柏木敬子, 五十嵐一衛. 大腸菌スペルミジン優先取り込み系の膜貫通蛋白質 PotB 及び PotC の性質. 第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会, 2008 年 12 月 9 日, 神戸国際展示場
- (14) 柏木敬子, 金 麗花, 宮崎真紀, 水野聡美, 瀧川美紀, 廣瀬直雄, 西村和洋, 戸井田敏彦, K. Williams, 五十嵐一衛. スペルミンによる NMDA 受容体活性促進効果とチャネルブロック作用に影響するチャネル領域の同定. 第 30 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2008 年 8 月 8 日, 札幌コンベンションセンター

[図書] (計 3 件)

- (1) Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Characterization of genes for polyamine modulon. "Polyamines" (Eds. A. E. Pegg and R. A. Casero, Jr) (Total pp523) *Methods Mol. Biol.* 720, 51-65 (2011) Humana Press
- (2) Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Identification and assays of polyamine transport systems in *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae*. "Polyamines" (Eds. A. E. Pegg and R. A. Casero, Jr) (Total pp523) *Methods Mol. Biol.* 720, 295-308 (2011) Humana Press
- (3) Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Use of polyamine metabolites as markers for stroke and renal failure. "Polyamines" (Eds. A. E. Pegg and R. A. Casero, Jr) (Total pp523) *Methods Mol. Biol.* 720,

395-408 (2011) Humana Press

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柏木 敬子 (KASHIWAGI KEIKO)

千葉科学大学・薬学部・教授

研究者番号 : 80169424