

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590074

研究課題名（和文）新しい視点に基づくレチノイン酸核内情報伝達機構の解明と応用研究

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of nuclear signal transduction by retinoic acid based on new insight and its applications

研究代表者

高橋典子（TAKAHASAH NORIKO）

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50277696

研究成果の概要（和文）：ビタミン A は健康を維持するために不可欠な微量栄養素である。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）は生体に重要な且つ多岐にわたる作用を及ぼすことから、癌、神経疾患などの予防・治療の観点からも注目されている。本研究では、核内受容体とは別の新しい RA 作用機構として見出されたレチノイル化（RA による翻訳後タンパク質修飾反応）について、RA により分化が誘導されるヒト前骨髄球性白血病細胞株 HL60 を用いて詳細な検討を行った。核内の新規レチノイル化蛋白質、また核内レチノイル化 PKA によりリン酸化される蛋白質を同定し、蛋白質修飾と RA 作用との関連性を明らかにすることにより、新しいシグナル伝達機構の解析を行った。

研究成果の概要（英文）：Vitamin A is a micronutrient that is indispensable to maintaining health. The free acid (retinoic acid, RA) is an active form of vitamin A that elicits a wide variety of actions which are important to the body. It has attracted considerable attention from the viewpoint of prevention and treatment of cancers and neurological diseases etc. In the current study, retinoylation (protein post-translational modification by RA) was found to be a new RA mechanism of action that is not dependent on nuclear receptors. These findings resulted from detailed investigations using the human promyelocytic leukemia cell line HL60, which is differentiated by RA. New signal transmission mechanisms were analyzed that resulted in the identification of new RA-binding target proteins in the nucleus as well as proteins phosphorylated by retinoylated nuclear protein kinase A. These studies have clarified protein modifications that are associated with the actions of vitamin A.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：シグナル伝達、発現制御、蛋白質修飾、プロテインキナーゼ A、レチノイル化

1. 研究開始当初の背景

ビタミン A の活性型であるレチノイン酸

(RA) は皮膚粘膜形成、成長促進、免疫調節、抗癌等、多種多様な作用を持つミラクルな生

理活性物質である。特に、ヒト前骨髄球性白血病細胞 HL60 に対し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、治療法の改良、新規医薬品の開発が必須である。

RA の作用機構は RA 核内受容体 (RAR) と RA の複合体のみで説明される。しかしながら、RA 応答が非常に速いこと、RAR への親和性が弱いレチノイドでも RA と同様の作用を示すこと等、不明な点も多い。そこで、新しい RA 作用機構に関する研究が行われ、RA による蛋白質の修飾反応 (レチノイル化、レチノイル化) が発見された。

レチノイル化は *in vitro*、*in vivo* と広範囲に見られ、ほとんどのレチノイル化蛋白質は核内に存在し、そのひとつがシグナル伝達において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であることが明らかにされた。そして、レチノイル化 PKA は核内に移行し、核内蛋白質をリン酸化して分化を誘導している可能性も示された。これによって、RAR で説明できなかった RA と cAMP 生成誘導薬プロスタグランジン E₂ の併用における RA のプライミング効果をうまく説明することができた。よって、PKA がレチノイル化されることで核に移行し、核内 PKA が cAMP と結合して核内蛋白質をリン酸化して遺伝子の転写調節を行なう機構が示唆された。

2. 研究の目的

本研究では核内に注目し、未同定の核内レチノイル化蛋白質、及び、核内レチノイル化 PKA によりリン酸化される蛋白質の同定を行い、遺伝子発現調節の鍵蛋白質を見出し、RAR とは異なる遺伝子発現調節機構を見出す。具体的には、(1) 核内レチノイル化 PKA による核内蛋白質のリン酸化を調べ、RA 処理により新たにリン酸化される核内蛋白質を同定する。(2) 新規レチノイル化蛋白質高感度検出法 (RA 抗体法) を用いて、HL60 細胞の新規核内レチノイル化蛋白質を同定する。(3) 核内蛋白質であるヒストンのアセチル化への RA の影響を調べる。(4) 核内蛋白質であるヒストンのリン酸化、ユビキチン化への RA の影響を調べる。

このように従来とは異なる視点から RA の作用機構を解明して新しいシグナル伝達機構を明らかにすることを目的とし、得られた知見に基づく新薬及び治療法の開発を最終目標とする。

3. 研究の方法

- (1) HL60 細胞の画分の調製 : 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 °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 °C, 10 min) し、得られた上清を核画分とした。ヒストン画分は酸抽出により調製した。
- (2) 二次元-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (2D-PAGE) : 2D-PAGE は O'Farrell らの方法に準じた。RA 処理した HL60 細胞 (4×10^6 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% アクリルアミドゲルを使用した。泳動後のゲルは SYPRO で染色、或いは Immunoblotting (下記) を行い ECL Plus で可視化した。
- (3) Immunoblotting : 試料蛋白質を一次元-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (1D-PAGE) 或いは 2D-PAGE により分離後、ゲル中の蛋白質を 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) で希釈した各種一次抗体溶液中に室温で 2 時間放置した。膜を洗浄後、HRP 標識二次抗体と室温でインキュベーションし、ECL Plus Western Blotting Kit で可視化した。
- (4) 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。
- (5) 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) で平衡化した。(4) で調製した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。

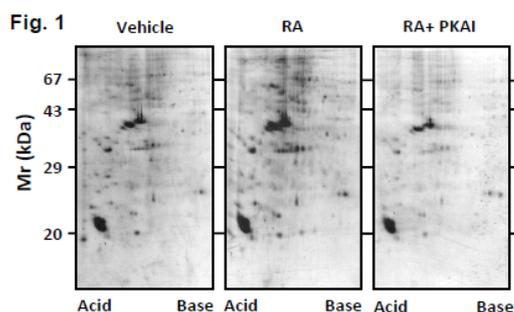
(6) リン酸化蛋白質、レチノイル化蛋白質の MS 解析: 2D-PAGE により蛋白質を分離し、抗体で検出したリン酸化蛋白質、レチノイル化蛋白質を含むゲルを切り出す。ゲルから抽出した蛋白質を LC-MSMS 解析、或いは Orbitrap 質量分析で解析し、データベース検索を行なうことで、タンパク質を同定した。

(7) リン酸化核内蛋白質の検出: 未処理、RA 処理した HL60 細胞から核を(1)の方法で調製した。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検出する蛍光物質 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) 核内レチノイル化 PKA による核内蛋白質のリン酸化: PKA の調節サブユニット RII α がレチノイル化されていることから、RA 処理時の核内レチノイル化 PKA による核内蛋白質のリン酸化の変化を検討し、RA 処理により新たにリン酸化される蛋白質を調べた。

未処理、及び RA 処理した HL60 細胞から核画分を抽出し、核内蛋白質を 2D-PAGE で分離した後、リン酸化蛋白質を検出する Pro-Q Diamond 液でゲルを染色した。核内リン酸化蛋白質は RA 処理により未処理の場合と比べて増加したが、PKA 阻害剤 (PKAI) との併用処理で減少した。よって、RA 依存的な PKA によるリン酸化蛋白質の増大が核内で見られた (Fig. 1)。



次に、抗リン酸化-PKA 基質抗体で PKA によりリン酸化される蛋白質の検出を行なった。PKA 基質蛋白質の発現量は RA 処理で顕著に増加し、PKAI の前処理で阻害される 4 つの核内リン酸化蛋白質を見出した。

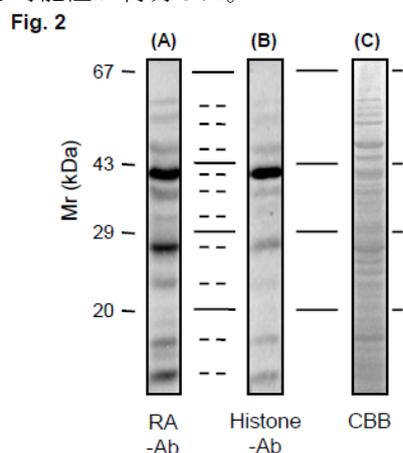
以上のことから、RA 処理に依存した核内での PKA の活性化とこれに伴いリン酸化される蛋白質の存在が明らかとなった。

(2) RA 処理により新たにリン酸化される核内蛋白質の同定: (1) で示された RA 処理で新たに出現する或いは増加する核内 PKA リン酸化蛋白質に対して質量分析を行なった。

RA 処理した HL60 細胞から核画分を調製し、duplicate の 2D-PAGE で核内蛋白質を分離した。ゲル 1 中の蛋白質を膜に転写後 SYPRO 液で染色し、その後抗リン酸化-PKA 基質抗体を用いて Immunoblotting を行い PKA によりリン酸化される蛋白質基質を検出した。ゲル 2 中の蛋白質を SYPRO により染色した後、両ゲルのスポットを照らし合わせて、PKA 依存的な核内リン酸化蛋白質を確定した。ゲル 2 から蛋白質スポットのゲルを切り出し、蛋白質を抽出後、Orbitrap 質量分析或いは LC-MSMS 解析を行った。

その結果、No. 1 蛋白質は Elongation factor1-alpha1 (P68104)、Cytochrome P450 (P15538)、COP9 signalosome complex subunit1、Voltage-gated potassium channel subunit beta-1、No. 23 蛋白質は Tubulin alpha-1C chain、Cathepsin D である可能性が示され、No. 3 と No. 5 の蛋白質は Keratin, type I cytoskeletal 9、No. 22 蛋白質は N-terminal acetyltransferase complex ARD1 subunit homolog A、No. 27 蛋白質は Protein disulfide-isomerase A6 と同定した。

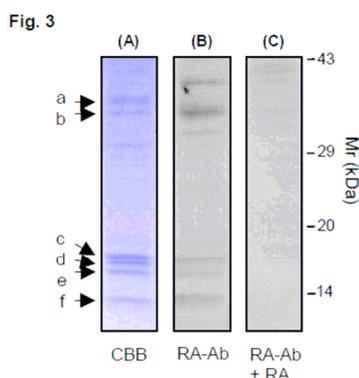
(3) RA 抗体法による新規核内レチノイル化蛋白質の同定: RA 処理 HL60 細胞から可溶性画分と沈殿画分を調製した。両画分中の蛋白質を Mono Q カラムを使用して分離し、NaCl 直線濃度勾配により各種蛋白質を溶出させた。Void volume の fraction (fr.) の内、fr. 2 と fr. 3 の蛋白質を 1D-PAGE により分離し、RA 抗体により Immunoblotting を行なった。その結果、分子量 15K-65K の範囲にバンドが見られ、特に 40K に濃いバンドが見られた (Fig. 2A)。以上のように、Mono Q に結合しない蛋白質である塩基性蛋白質 (ヒストン等) がレチノイル化修飾を受けている可能性が判明した。



次に、void volume fr. 2 蛋白質を 1D-PAGE で分離し、RA 抗体、ヒストン抗体を用いて Immunoblotting を行った。また、ゲルは Coomassie Brilliant Blue (CBB) で染色した。ヒストンの分子量は 10~20K であるが、塩基性蛋白質であるヒストンは 1D-PAGE 上において分子量非依存的な移動度で分離される。

RA 抗体で免疫染色したところ、分子量 15K~65K の範囲にバンドが見られた (Fig. 2A)。このパターンはヒストン抗体で免疫染色した蛋白質パターンと一致していた (Fig. 2B)。また、これら蛋白質は fr. 2 の主たる蛋白質であった (Fig. 2C)。この結果はヒストンが RA と共有結合していることを示唆した。

RA を処理した HL60 細胞から酸抽出で単離したヒストン蛋白質を 1D-PAGE により分離した後、RA 抗体法を用いて Immunoblotting を行った。また、CBB 染色も行った。CBB 染色ゲルにおいて、上からヒストン H1 (a, b), H3 (c), H2B (d), H2A (e), H4 (f) のバンドが検出された (Fig. 3A)。これらのヒストン蛋白質は RA 抗体で染色され、検出された (Fig. 3B)。しかしながら、RA と混合し免疫認識部位をブロックした RA 抗体を使用した場合 (Fig. 3C) 及び RA 抗体を使用しなかった場合には、バンドはほとんど検出されなかった。



これらの結果はヒストンがレチノイル化されていること、即ちヒストンが核内レチノイル化蛋白質であることを示した。

(4) 核内蛋白質であるヒストンのリン酸化

への RA の影響及び PKA によるリン酸化：ヒストンの内、遺伝子の転写発現調節に深く関わるヒストン H3 とヒストン H2B のリン酸化に着目した。RA 処理によるリン酸化ヒストンの発現量の変化と PKA によるヒストンのリン酸化について、HL60 細胞から単離したヒストンを用いて検討を行った。

RA 処理細胞のリン酸化ヒストン H3 とリン酸化ヒストン H2B 両者の発現レベルは未処理細胞に比べて有意に増加した。また、PKA 基質抗体を用いて検討したところ、これらヒストンのリン酸化は PKA に

よるものであることが判明した。

(5) 核内蛋白質であるヒストンのアセチル化、ユビキチン化への RA の影響

：ヒストンは塩基性タンパク質であり、N 末端側のリジン残基にアセチル-CoA がアミド結合して、DNA の転写、複製、修復の制御に関与することが明らかにされている。ヒストンのアセチル化へのレチノイル化の関与を検討するため、未処理、RA 処理した HL60 細胞から単離したヒストンを用いて RA の影響を調べた。

RA 処理によりアセチル化ヒストン H2B レベルは減少するが、アセチル化ヒストン H3 では変化は見られなかった。以上の結果から、RA のヒストンアセチル化レベルへの影響がヒストンの種類によって異なることが分かった。次に、RA 処理はヒストン H2B のユビキチン化のレベルを未処理と比較して有意に減少させることが明らかとなった。

以上の結果から、RA 処理により核内に移動したレチノイル化 PKA が、ヒストン H3 及び H2B をリン酸化することで遺伝子の転写発現調節に影響を与える可能性が示された。また、RA がレチノイル化により直接的に H2B のユビキチン化、アセチル化を減少させてクロマチンリモデリングに影響を及ぼすことで遺伝子発現を制御し、HL60 細胞の分化を誘導する可能性が示唆された。以上、RA 受容体を介さない RA の新しい核内シグナル伝達機構を明らかにすることができた。

レチノイル化修飾のオリジナリティーが非常に高いため、世界的にインパクトはとて大きい。今後の展望として、ヒストンのどの部位に RA が結合し、ヒストンの性質を変化させているかを検討することは意義深く、新しい視点に立ったエピソード研究の促進に貢献していく。最終的には新しい RA 作用機構から得られた知見に基づく新薬及び治療法の開発を目指す。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① IMAI, M. AND TAKAHASHI, N.: Growth inhibition of refractory human pancreatic cancer and cholangiocarcinoma by *p*-dodecylaminophenol, and its mechanism of action. *Bioorg. Medi. Chem.*, 20(8), 2520-2526 (2012). 査読有
- ② KATO, E. AND TAKAHASHI, N.: Improvement by sodium dl- α -tocopheryl-6-O-phosphate treatment of moisture-retaining

ability in stratum corneum through increased ceramide levels, *Bioorg. Med. Chem.*, 20(12), 3837-3842 (2012). 査読有

- ③ TAKAHASHI, N.: Development of anti-cancer agents exhibiting antioxidative activities: Structure-activity relationship studies on Fenretinide, *The Proceeding of Hoshi University*, 54, 105-114 (2012). 査読有
- ④ HASEGAWA, S., KUME, H., IINUMA, S., YAMASAKI, M., TAKAHASHI, N., AND FUKUI, T.: Acetoacetyl-CoA synthetase is essential for normal neuronal development, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 427(2), 398-403 (2012). 査読有
- ⑤ TAKAHASHI, N. AND TAKASU, S., A close relationship between type 1 diabetes and vitamin A-deficiency and MMP and HAase activities in skin tissues, *Experimental Dermatology*, 20, 899-904 (2011). 査読有
- ⑥ KATO E., SASAKI, Y. AND TAKAHASHI, N., Sodium dl- α -tocopheryl-6-O-phosphate inhibits PGE₂ production in keratinocytes induced by UVB, IL-1 β and peroxidants, *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 6348-6355 (2011). 査読有
- ⑦ TAKAHASHI, N., OHBA, T., IMAI, M., SASAKI, Y., KUMAOKA, T., TAKAHASHI, K. AND FUJII, Y., Covalent binding of retinoic acid to cytokeratins 16 and 10 accompanies its action in mouse skin tissues *FASEB J.* 25(6) 951-955 (2011). 査読有
- ⑧ TAKAHASHI, N. AND FUJII, Y.: Cytokeratins 16 and 10 bind to retinoic acid covalently in skin tissue of mice. *Br. J. Dermatol.* 162:974-979 (2010). 査読有
- ⑨ TAKAHASHI, N.: Vitamin A in health and disease. *J. Health. Science*, 56:144-153 (2010). 査読有
- ⑩ TAKAHASHI, N., EGAWA R., IMAI, M., TAKAHASHI, K., OHBA T. AND IMAIZUMI M.: The anti-tumor agent, *p*-DDAP potently suppresses proliferation through apoptosis in human neuroblastoma NB-39-nu cells, *Cancer Letters*, 297, 252-258 (2010). 査読有
- ⑪ TAKAHASHI, N. AND FUJII, Y.: Effects of the aminophenol analogue *p*-Dodecylaminophenol on mouse skin. *J. Invest. Dermatol.* 130:1258-67 (2010). 査読有
- ⑫ TAKAHASHI, N.: Retinoylation (post-translational modification of proteins by retinoic acid). *Vitamin*, 1: 34-36 (2010). 査読有

[学会発表] (計 35 件)

- ① 高橋典子、佐々木裕一、小森悠、今井正彦、熊岡隆也、李川、小澤翼、高橋勝彦、

藤生泰範、マウス皮膚におけるレチノイン酸によるタンパク質修飾、第 35 回 日本分子生物学会、2012 年 12 月 11 日- 14 日、福岡

- ② 今井正彦¹、松浦知和²、高橋典子¹、Fenretinide 誘導体による難治がんに対する抗腫瘍作用、日本レチノイド研究会、第 23 回学術集会、2012 年 10 月 19 日- 20 日、米子、¹ 星薬大、² 東京慈恵会医科大学
- ③ 佐々木裕一、小森悠、今井正彦、高橋典子、Fenretinide 誘導体の皮膚に対する作用：レチノイン酸との比較、日本レチノイド研究会、第 23 回学術集会、2012 年 10 月 19 日- 20 日、米子
- ④ 小澤 翼、今井正彦、高橋典子、薬剤抵抗性がん細胞における K-ras 蛋白質の解析、フォーラム 2010：衛生薬学・環境トキシコロジー、2012 年 10 月 25 日-26 日、名古屋
- ⑤ 小森悠、佐々木裕一、高橋典子、レチノイド処理したヒト表皮細胞の分化指標タンパク質の発現変化、フォーラム 2012：衛生薬学・環境トキシコロジー、2012 年 10 月 25 日-26 日、名古屋
- ⑥ Noriko Takahashi^a, Rumi Egawa^a, Masahiko Imai^a, Katsuhiko Takahashi^a, and Masue Imaizumi^b, A new anti-tumor derivative of *N*-(4-hydroxyphenyl)retinamid (fenretinide) that potently suppresses proliferation through apoptosis in human neuroblastoma NB-39-nu cells, *FASEB Scientific Research conference "Retinoids" 2012*, June 10-June 21, 2012, Silvertree, Snowmass Village, Colorado, USA, ^aHoshi University, ^bMiyagi Children's Hospital
- ⑦ 宇田川高弘、今井正彦、小澤翼、高橋勝彦、高橋典子、ヒト癌細胞におけるレチノイン酸誘導体のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用の検討、日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月 29 日- 31 日、札幌
- ⑧ 今井正彦、宇田川高弘、武田耕太郎、高橋典子、*p*-DDAP によるヒストン脱アセチル化酵素阻害作用の検討、日本レチノイド研究会、第 22 回学術集会、2011 年 11 月 11 日- 12 日、東京
- ⑨ 高橋勝彦¹、高木翼¹、相良千晶¹、影近弘之²、高橋典子¹、成熟脂肪細胞に与えるレチノイドの影響、日本レチノイド研究会、第 22 回学術集会、2011 年 11 月 11 日- 12 日、東京
1) 星薬科大学、2) 東京医科歯科大学
- ⑩ 高橋典子、高須真吾、佐々木裕一、古川いずみ、熊岡隆也、高橋勝彦、I 型糖尿病とビタミン A の関連性、フォーラム 2011：衛生薬学・環境トキシコロジー、2011 年 10 月 27 日-28 日、金沢
- ⑪ 熊岡隆也、高橋勝彦、酒井亜沙子、殿村

- 直也、東真紀、高橋典子、レチノイン酸のHL60細胞内PKAR II α の安定性に及ぼす影響、Effects of retinoic acid on the stability of PKA RII α in HL60 cells、第84回日本生化学会、2011年9月20日-24日、京都
- ⑫ 佐々木裕一、藤生泰範、加藤詠子、今井正彦、高橋典子、*p*-DDAPによる皮膚の保護作用に関する研究、Protective effects of *p*-DDAP on skin tissues、第84回日本生化学会、2011年9月20日-24日、京都
- ⑬ 今井正彦¹、松浦知和²、高橋典子¹、K-rasと難治がん細胞に対する作用、K-ras and the effect against refractory cancer cells、第84回日本生化学会、2011年9月20日-24日、京都
¹星薬大、²慈恵医大
- ⑭ Noriko Takahashi, Toshihiro Ohba, Masahiko Imai, Yuichi Sasaki, Takaya Kumaoka, Katsuhiko Takahashi, Yasunori Fujiu, Covalent binding of retinoic acid to cytokeratins 16 and 10 accompanies its action in mouse skin tissues, Experimental Biology 2011, ASBMB Annual Meeting, April 9-May 13, 2011, Washington D.C., USA
- ⑮ 熊岡隆也、高橋勝彦、酒井亜沙子、殿村直也、高橋典子、レチノイン酸によるHL60細胞のPKA・R II α の安定性化、Effects of retinoic acid on the stability of PKA RII α in HL60、日本薬学会第131年会、2011年3月29日-31日、静岡
- ⑯ 酒井亜沙子、熊岡隆也、高橋勝彦、今井正彦、高橋典子、レチノイン酸処理HL60細胞の核内PKA活性とタンパク質リン酸化の解析、第83回日本生化学会・第33回日本分子生物学会、2010年12月7日-10日、神戸
- ⑰ 高橋勝彦、高橋典子、胎盤栄養膜細胞の分化におけるレチノイン酸依存的PKA活性化の解析、第83回日本生化学会・第33回日本分子生物学会、2010年12月7日-10日、神戸
- ⑱ 今井正彦¹、松浦知和²、高橋典子¹、難治がん細胞のK-ras発現に及ぼす*p*-aminophenol誘導体の影響、第83回日本生化学会・第33回日本分子生物学会、2010年12月7日-10日、神戸(¹星薬大、²東京慈恵会医科大学)
- ⑲ 高木翼、高橋勝彦、相良千晶、今井正彦、影近弘之、高橋典子、RXR α に依存したレチノイン酸による脂肪細胞分化抑制効果の検討、第83回日本生化学会・第33回日本分子生物学会、2010年12月7日-10日、神戸
- ⑳ 宇田川高弘、今井正彦、武田耕太郎、高橋勝彦、高橋典子、ヒト線維芽肉腫細胞

株HT1080に対する*p*-DDAPの抗浸潤作用とその機構、第83回日本生化学会・第33回日本分子生物学会、2010年12月7日-10日、神戸

- 21) 今井正彦、高橋勝彦、高橋典子、がん細胞の浸潤・転移に対するレチノイドの影響、日本レチノイド研究会、第21回学術集会、2010年11月13日-14日、大阪
- 22) 酒井亜沙子、高橋勝彦、吉野谷友宏、高橋典子、レチノイン酸(atRA)によるHL60細胞の顆粒球分化におけるPKAの動態の解析、第11回Pharmaco-Hematologyシンポジウム、2010年6月18日-19日、東京

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

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
高橋 勝彦 (Takahashi Katsuhiko)
星薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号：80307066

(3)連携研究者
今井 正彦 (Imai Masahiko)
星薬科大学・薬学部・助教
研究者番号：40507670