

平成22年 5月28日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2009
 課題番号：17054022
 研究課題名（和文） 転写複合体による情報伝達、クロマチン制御、RNA プロセシングの統合的クロストーク
 研究課題名（英文） Unified crosstalk of signal transduction, chromatin regulation, and RNA processing by transcription complexes
 研究代表者 大熊 芳明 (Ohkuma Yoshiaki)
 富山大学・大学院医学薬学研究部・教授
 研究者番号：70192515

研究成果の概要（和文）：

申請者らは、RNA ポリメラーゼ II (Pol II) に正確な転写を行わせる基本転写因子 TFIIE と TFIIH、そして細胞核内の転写活性化シグナルを受け取って Pol II に伝える役割の多サブユニット複合体メディエーターの機能の解析を行った。そして、メディエーターに関しては、転写における正と負の制御のスイッチの役割を2つの CDK サブユニットが果していること、また TFIIE が TFIIH と結合して制御している分子メカニズムを解明した。

研究成果の概要（英文）：

The applicants characterized the functions of two general transcription factors, TFIIE and TFIIH, which assist Pol II for accurate transcription, and the multisubunit Mediator complex which transduces transcriptional activation signals to Pol II in the nucleus. As for Mediator, we demonstrated that two CDK subunits play a role as a molecular switch between positive and negative regulations in transcription, and we further elucidated the molecular mechanism of TFIIH regulation by TFIIE upon binding.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	14,500,000	0	14,500,000
2006年度	17,000,000	0	17,000,000
2007年度	17,000,000	0	17,000,000
2008年度	14,700,000	0	14,700,000
2009年度	14,700,000	0	14,700,000
総計	77,900,000	0	77,900,000

研究分野：生化学・分子生物学

科研費の分科・細目：

キーワード：RNA ポリメラーゼ II (Pol II)、基本転写因子 TFIIH、CTD、メディエーター複合体、リン酸化、コファクター

1. 研究開始当初の背景

真核生物は、各々の細胞核内に遺伝情報を DNA の形で保管し、子孫に伝える。ゲノムプロジェクトが終了したヒトの場合、細胞内に蛋白質をコードする遺伝子を約2万5千個有しており、翻訳後はタンパク質として10万個にその数を増やすことが明らかになった。DNA 上の遺伝情報は、核内の転写により、まず RNA に転写される。その際、多くの情

報を生体に必要な時と場所で正確に読みだす(DECODE)システムが重要である。そのため制御機構は、厳密かつ複雑であるが、徐々に解明が進んでいる。転写の主役 RNA ポリメラーゼ II (Pol II) は、最大サブユニット C 末に7アミノ酸(YSPTSPS)の52回繰返し配列(CTD)を有する。我々は、Pol II が CTD の2番と5番目セリンをリン酸化され初めて活性化され、転写を完了することを明らかに

した。CTDはPol IIにのみ存在し、真核生物の他の2つのRNAポリメラーゼや原核生物RNAポリメラーゼ、あるいはいかなるDNAポリメラーゼにも存在しない。そこで、CTDの存在が、大量の遺伝情報を転写レベルで厳密に制御することを可能にし、高等真核生物の多様な細胞・個体レベルの形質や機能が生成・維持される根源となっていると予想できる。実際、CTDを欠失させた出芽酵母は致死であり、またマウス培養細胞にCTDを欠くPol II最大サブユニットの遺伝子を導入出来なかったことは、CTDの重要性を裏付けている。ところがさらに、CTDリン酸化(特に5番目セリンリン酸化)が転写過程のみならず、転写されたRNAが成熟mRNAになるプロセシング過程の因子群を転写伸長中のPol IIにリクルートする標的になっていることが3年程前にまず報告され、さらに最近、クロマチンの構成単位であるヌクレオソーム内のヒストンH3のリジン特異的メチル化酵素もリン酸化CTDに結合することで転写とカップルしたクロマチン制御を行っていることが出芽酵母を用いて明らかされてきた。

2. 研究の目的

背景に述べた状況から、申請者はPol II CTDリン酸化を行うCTDキナーゼ活性を有する基本転写因子TFIIHとこれを制御するTFIIE、またもう一つのCTDキナーゼであるメディエーター複合体の解析を行うことで、交付希望期間内に「複数の転写複合体によるPol II CTDリン酸化と転写制御が中心となった核内情報伝達、クロマチン制御、RNAプロセシングの統合的クロストークを解明すること」を本計画研究の目的とする。

3. 研究の方法

メディエーター複合体は、核内ホルモンレセプターにコファクター依存的に結合し、レセプターによる転写活性化シグナルをPol IIまで伝えることが明らかにされている。転写開始複合体を含め、転写の開始の際には多くのタンパク質が会合して、巨大な転写複合体を形成し、機能していることが考えられる。目的に記した、CTDリン酸化を行うTFIIHとメディエーターの機能制御の解析を起点に、以下の研究を展開する。

(1)メディエーター複合体の精製と転写機能解析

メディエーターの3つのサブユニット(Med6, Med7, CDK8)のN末にHAとFlagのタグを付加した形で発現するヒトHeLa細胞株を樹立し、各々のタグ付きサブユニットを含んだメディエーター複合体を精製する。そして、試験管内、あるいは生細胞内での転写活性を解析する。

(2)基本転写因子TFIIEとTFIIHによるPol IIの転写メカニズムの解析

TFIIEはTFIIHをPol IIが転写開始点付近に形成する転写開始複合体にリクルートし、TFIIHと協調的に転写開始と伸長への移行段階で機能する。TFIIEとTFIIHの結合を構造-機能相関解析する。また、Pol IIとTFIIE、Pol IIとTFIIHとの相互作用も生化学的に解析していく。

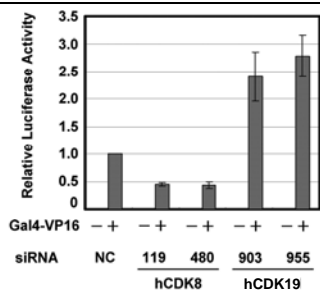
4. 研究成果

(1)メディエーター複合体の精製と転写機能解析

樹立した細胞株から各々のタグ付きサブユニットの形成するメディエーター複合体を精製したところ、分子量2MDa、1.5MDa、600kDaの3種類の複合体が精製された。これらの転写活性を試験管内転写再構成系を用い、Gal4-VP16による転写活性化への効果で見たとおり、2MDaと600kDaの複合体は活性化に、1.5MDaの複合体は抑制的に働いた(Furumoto *et al.*, *Genes Cells*, **12**, 119-132, 2007)。また、CDK8が担うCTDリン酸化能を調べると、2MDaと1.5MDaの複合体はキナーゼ活性を有し、600kDaの複合体には活性は見られなかった。最後に、siRNAによるCDK8ノックダウン処理後、生細胞内でのGal4-VP16依存的な転写活性化に及ぼす影響を調べたところ、これまで広くメディエーター複合体のCDK8は転写に抑制的に働くと考えられてきたが、これが逆に活性化に働いていることが明らかになった。これらの結果から、メディエーター複合体は転写において正にも負にも機能しうることが実証された。

ところが、近年メディエーターにはもう一つのCDK11(最近統一命名法によりCDK19と名付けられた)があることがマスマススペクトルにより見いだされた(Sato *et al.*, *Mol. Cell*, **14**, 685-691, 2004)。代表者らはこのキナーゼサブユニットもCDK8と同様、転写において重要であると考え、N末にHA-Flagタグを付加した発現細胞株を樹立し、生化学的にCDK19が構成するメディエーター複合体を精製、解析した。その結果、以下の3点が明らかになった。i) CDK19はCDK8と同様、メディエーター複合体を形成できる。しかし、両サブユニットは共存せず、各々が相互排他的に複合体を形成し、機能している。ii) 細胞核内では各々のCDKの半数が別の領域に存在する。iii) siRNAによるノックダウンにより上記の生細胞内の転写活性をルシフェラーゼアッセイにより解析した結果、CDK8ノックダウンで活性は低下し、CDK19ノックダウンで増加したため、CDK8は転写活性化、CDK19は転写抑制的に機能することが示された(図1)(Tsutsui *et al.*, *Genes Cells*, **13**, 817-826, 2008)。

図1. CDKのノックダウンの転写への効果
ヒトCDKの各々に対するsiRNAを2種類ずつ作製し細胞内に導入して各々のCDKの転写に及ぼす影響を調べた。



以上の結果から、これまでメディエーター複合体が転写において正にも負にも機能することが知られていたことに対する、分子的な解明が進んだと考えられる。現在、各々のCDKが正反対の転写における役割を果たすメカニズムをさらに検討している。

(2)基本転写因子TFIIEとTFIIHによるPol IIの転写メカニズムの解析

TFIIHは10個の構成サブユニットの中にCDK7とcyclinHを有し、転写開始複合体中でCTDのリン酸化を行うことで、Pol IIを転写伸長するよう活性化する。またその構成サブユニットにXPB、XPDの2つのDNAヘリカーゼ活性を有することで、転写開始の際のプロモーター開裂を引き起こす。代表者らは、これらの酵素活性制御にはTFIIEによる制御が必須であることを見つけていた(Ohkuma & Roeder, *Nature*, **368**, 160-163, 1994)。さらにTFIIEがTFIIHを、そのαサブユニットのC末酸性領域(278-293番目)で結合して転写開始複合体にリクルートすることを明らかにしていた(Ohkuma *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* **15**, 4856-4866, 1995)。さらに、TFIIHの側で、この領域と結合するのはp62サブユニットであることを報告していた(Yamamoto *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* **21**, 1-15, 2001)。

そこで、今回この両者の結合をさらに解析した(Okuda *et al.*, *EMBO J.*, **27**, 1161-1171, 2008)。まずp62の欠失変異体を用いてTFIIEαの酸性領域(AC-D)との結合領域を同定した。その結果、p62N末のプレクストリンホモロジー領域(PH-D)が結合することが明らかになった。そして、AC-DとPH-Dの結合構造をNMRにより決定した(図2)。

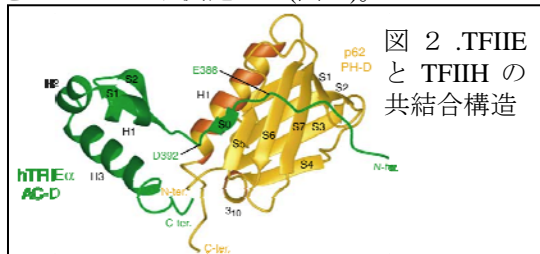


図2. TFIIEとTFIIHの共結合構造

その結果、TFIIEαのAC-Dはp62のPH-D領域のβシートが作る籠状の領域に結合することが明らかになった。さらに、同じPH-Dに結合する構造が報告されていたがん抑制

タンパクp53の転写活性化領域がAC-Dと同じ表面に結合して、両者は結合を競合していることが明らかになった。以上の結果から、TFIIEが転写開始においてTFIIHを制御してPol IIの転写活性化型への変換に重要なだけでなく、転写とp53が関与するDNA損傷修復の間のスイッチの役目をTFIIHと共に果たしているというモデルを考えるに至っている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計12件)

原著論文

- ① **Tanaka, A.**, Watanabe, T., Iida, Y., Hanaoka, F., and **Ohkuma, Y.** (2009) The central forehead domain of the small subunit of TFIIE plays a primary role in double-stranded DNA binding at transcription initiation. *Genes Cells*, **14**, 395-405. (査読有)
- ② Yunokuchi, I., Fan, H., Iwamoto, Y., Araki, C., Yuda, M., Umemura, H., Harada, F., **Ohkuma, Y.**, and **Hirose, Y.** (2009) Prolyl isomerase Pin1 shares functional similarity with phosphorylated CTD interacting factor PCIF1 in vertebrate cells. *Genes Cells*, **14**, 1105-1118. (査読有)
- ③ *Okuda, M., ***Tanaka, A.**, Satoh, M., Takazawa, M., Mizuta, S., **Ohkuma, Y.**, and Nishimura, Y. (*these authors contributed equally to this work.) (2008) Structural insight into the TFIIE/TFIIH: TFIIE and p53 share the binding region on TFIIH. *EMBO J.*, **27**, 1161-1171. (査読有)
- ④ Tsutsui, T., Umemura, H., **Tanaka, A.**, Mizuki, F., **Hirose, Y.**, and **Ohkuma, Y.** (2008) Human Mediator Kinase Subunit CDK11 Plays a Negative Role in Viral Activator VP16-dependent Transcription. *Genes Cells*, **13**, 817-826. (査読有)
- ⑤ ***Hirose, Y.**, *Iwamoto, Y., Sakuraba, K., Yunokuchi, I., Harada, F., and **Ohkuma, Y.** (*these authors contributed equally to this work.) (2008) Human phosphorylated CTD-interacting protein, PCIF1, negatively modulates gene expression by RNA polymerase II. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **69**, 449-455. (査読有)
- ⑥ Akashi, S., Nagakura, S., Yamamoto, S., **Ohkuma, Y.**, and Nishimura, Y. (2008) Structural characterization of human transcription factor TFIIF in solution. *Protein*

Science, **17**, 389-400. (査読有)

- ⑦ **Hirose, Y.** and Harada, F. (2008) Mouse nucleolin binds to 4.5S RNAh, a small noncoding RNA. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **365**, 62-68. (査読有)
- ⑧ Furumoto, T., **Tanaka, A.**, Ito, M., Malik, S., **Hirose, Y.**, Hanaoka, F., and **Ohkuma, Y.** (2007) A kinase subunit of the human Mediator complex, CDK8, positively regulates transcriptional activation. *Genes Cells*, **12**, 119-132. (査読有)
- ⑨ Hayashi, K., Watanabe, T., **Tanaka, A.**, Furumoto, T., Sato-Tsuchiya, C., Kimura, M., Yokoi, M., Ishihama, A., Hanaoka, F., and **Ohkuma, Y.** (2005) Studies of *Schizosaccharomyces pombe* TFIIE indicate conformational and functional changes in RNA polymerase II at transcription initiation. *Genes Cells*, **10**, 207-224. (査読有)
- ⑩ Okuda, M., **Tanaka, A.**, Hanaoka, F., **Ohkuma, Y.**, and Nishimura, Y. (2005) Structural insights into the asymmetric effects of zinc-ligand cysteine mutations in the novel zinc ribbon domain of human TFIIE α for transcription. *J. Biochem.* **138**, 443-449. (査読有)
- ⑪ Shibata, F., Ito, A., **Ohkuma, Y.**, and Mitsui, K. (2005) Mitogenic activity of S100A9 (MRP-14). *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 2312-2314. (査読有)

総説

- ⑫ **Hirose, Y.**, and **Ohkuma, Y.** (2007) Phosphorylation of the C-terminal domain of RNA polymerase II plays central roles in the integrated events of eukaryotic gene expression. *J. Biochem.*, **122**, 481-489. (査読無)

[学会発表] (計 32 件)

国際学会

- ① **Ohkuma, Y.**, Tsutsui, T., Umemura, H., Nakatsubo, T. Mediator complexes play various roles in transcription. The 24th Naito Conference on Nuclear Dynamics and RNA [II], 2009, 6, Chateraise Gateaux Kingdom Sapporo, Sapporo, Japan.
- ② Nakatsubo, T., **Tanaka, A.**, Tsutsui, T., Mizuki, F., and **Ohkuma, Y.**: Mediator MED15 and general transcription factor TFIIE interact to regulate RNA polymerase II

transcription. The 2009 CSH Meeting on Mechanisms of Eukaryotic Transcription, 2009, 8., Cold Spring Harbor, NY, USA.

- ③ **Hirose, Y.**, Iwamoto, Y., Yunokuchi, I., Araki, C., Harada, H., Ho, K., Shuman, S., Mizuta, S., and **Ohkuma, Y.**: Functional characterization of the vertebrate phosphorylated CTD-interacting protein PCIF1. The 2009 CSH Meeting on Mechanisms of Eukaryotic Transcription, 2009, 8, Cold Spring Harbor, NY, USA.
- ④ **Ohkuma, Y.** : Studies on the Mechanisms of Nuclear Signaling via Transcription Apparatus. The 21st Naito Conference on Nuclear Dynamics and RNA [I], 2008. 6, Yatsugatake Royal Hotel, Yamanashi, Japan.
- ⑤ Tsutsui T., Umemura H., **Tanaka A.**, Mizuki F., **Hirose Y.**, and **Ohkuma Y.**: Functional study of novel Mediator kinase subunit CDK11 in transcriptional regulation. The 21st Naito Conference on Nuclear Dynamics and RNA [I], 2008. 6, Yatsugatake Royal Hotel, Yamanashi, Japan.
- ⑥ **Ohkuma, Y.** : Two CDK subunits of Mediator complex play opposite roles each other in transcriptional repression. 8th EMBL Transcription Meeting, 2008. 8, EMBL, Heidelberg, Germany.
- ⑦ **Tanaka, A.**, Mizuta, S., Takazawa, M., Okuda, M., Nishimura, Y., and **Ohkuma, Y.** : Specific interaction of TFIIE α acidic domain with TFIIEH p62 PH domain in regulation of initiation transcription. 8th EMBL Transcription Meeting, 2008. 8, 23 - 27, EMBL, Heidelberg, Germany.
- ⑧ Tsutsui, T., Umemura, H., Tanaka, A., Mizuki, F., Hirose, Y., and Ohkuma, Y. : Functional study on novel Mediator subunit CDK11 in transcriptional regulation. 8th EMBL Transcription Meeting, 2008. 8, EMBL, Heidelberg, Germany.
- ⑨ Nakatsubo, T., Goto, S., Iida, Y., **Tanaka, A.**, and **Ohkuma, Y.** : Functional studies on TFIIE and its mediated changes of RNA polymerase II in association with TFIIEH and Mediator. 10th Cold Spring Harbor Meeting on Cancer Cells: mechanisms of eukaryotic transcription, 2007. 8, Cold Spring Harbor, NY, USA.

- ⑩ Umemura, H., Tsutsui, T., Nakatsubo, T., **Tanaka, A.**, **Hirose, Y.**, and **Ohkuma, Y.** : hCDK8, a kinase subunit of human Mediator complex, plays a positive role in transcription. 10th Cold Spring Harbor Meeting on Cancer Cells: mechanisms of eukaryotic transcription, 2007. 8, Cold Spring Harbor, NY, USA.
- ⑪ **Ohkuma, Y.** : The Roles of Conformational Changes in Transcription Complexes. International Symposium on Systems Biology Initiative at University of Tokyo, 2007, 11, 18, Tokyo, Japan.
- ⑫ **Ohkuma, Y.** : Two opposed transcriptional roles of human Mediator complexes are supported by distinct subunits. German Science Foundation, 2006, 8, 31, Munich, Germany.
- ⑬ Furumoto, T., Ito, M., Roeder, R.G., Hanaoka, F., and **Ohkuma, Y.**: Functional studies of human Mediator subunits. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006, 6, Kyoto, Japan.
- ⑭ **Tanaka, A.**, Watanabe, T., Hanaoka, F., and **Ohkuma, Y.**: The winged helix regions of human TFIIE are essential for transcription of RNA polymerase II. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006, 6, Kyoto, Japan.
- ⑮ **Hirose, Y.**, Yuda, M., Yunokuchi, I., Fan, H., Ho, K., Shuman, S., and Harada, F.: Functional characterization of the phosphorylated RNA polymerase II interacting factor PCIF1. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 2006, 6, Kyoto, Japan.
- ⑯ Furumoto, T., **Tanaka, A.**, Malik, S., Roeder, R.G., Hanaoka, F., and **Ohkuma, Y.**: A kinase subunit of human Mediator complex CDK8 plays a positive role in transcription. 7th EMBL Transcription Meeting, 2006, 8, Heidelberg, Germany.
- ⑰ **Hirose, Y.**, Araki, C., Yuda, M., Yunokuchi, I., Fan, H., Harada, F., and **Ohkuma, Y.**: Functional characterization of the phosphorylated RNA polymerase II interacting factor PCIF1. RNA 2006 Izu "Functional RNAs and Regulatory Machinery", 2006. 12, Izunokuni, Japan1.
- ⑱ Hayashi, K., Watanabe, T., **Tanaka, A.**, Furumoto, T., Sato-Tsuchiya, C., Yokoi, M., Hanaoka, F., and **Ohkuma, Y.**: TFIIE induces conformational and functional changes in RNA polymerase II during transcription initiation. 9th Cold Spring Harbor Meeting on Cancer Cells: mechanisms of eukaryotic transcription, 2005, 9, Cold Spring Harbor, NY, USA.
- ⑲ Furumoto, T., **Tanaka, A.**, Malik, S., Ito, M., Roeder, R.G., Hanaoka, F., and **Ohkuma, Y.**: Functional studies of human Mediator subunit Med18/p28b. 9th Cold Spring Harbor Meeting on Cancer Cells: mechanisms of eukaryotic transcription, 2005, 9, Cold Spring Harbor, NY, USA.
- ⑳ **Tanaka, A.**, Hanaoka, F., and **Ohkuma, Y.**: Functional elucidations of the subdomains of the small subunit of TFIIE. 9th Cold Spring Harbor Meeting on Cancer Cells: mechanisms of eukaryotic transcription, 2005, 9, Cold Spring Harbor, NY, USA.
- ㉑ **Ohkuma, Y.**: Coordinated regulation for gene expression – From the studies of the general transcription factors and the Mediator. Nagasaki Symposium on the Nuclear System to Decipher Operation Code for Biological Responses, 2005, 2, Nagasaki, Japan.
- 国内学会
- ㉒ **大熊芳明**, 中坪拓也, 後藤さやか, 筒井大気, **田中亜紀** : 基本転写因子TFIIEによる2種のRNAポリメラーゼIICTDキナーゼ複合体の制御. シンポジウム1S14p タンパク質修飾による遺伝子発現制御のクロストーク. 第82回日本生化学会大会, 2009, 10, 21-24, 神戸. (口頭発表)
- ㉓ **広瀬 豊**, 岩本 悠, 山本真也, 荒木千里, 河野隆英, 水口峰之, 原田文夫, **大熊芳明** : 脊椎動物リン酸化RNAポリメラーゼII制御因子の機能解析. 遺伝情報DECODE・冬のワークショップ(転写研究会共催), 2009, 1, 19-21, 湯沢. (口頭発表)
- ㉔ **大熊芳明** : 転写とDNA修復のスイッチモデルp53と基本転写因子TFIIEによるTFIIHの受渡し. 「特定領域研究」2領域合同公開シンポジウム「クロマチンシグナリングの分子機構」, 2008, 1, 8, 東京. (招待講演)
- ㉕ 梅村啓靖, 筒井大気, **田中亜紀**, **廣瀬 豊**

- ，**大熊芳明**：メディエーター複合体の新規キナーゼサブユニットの機能解析. 日本薬学会第128年会，2008，3，26-28，横浜。（口頭発表）
- ②⑥**大熊芳明**：メディエーターの2つのCDKサブユニットCDK8とCDK11は転写において正反対に機能する. 北海道大学大学院薬学研究院特別講演会（共催：日本薬学会北海道支部，日本生化学会北海道支部，北海道分子生物学研究会），2008，6，16，札幌。（口頭発表）
- ②⑦**大熊芳明**：遺伝子発現におけるRNAポリメラーゼIIの制御. 第7回転写研究会 冬のワークショップ，2007，1，新潟。（口頭発表）
- ②⑧**大熊芳明**，古元 義，**田中亜紀**，花岡文雄：ヒトメディエーター複合体のキナーゼサブユニットCDK8は転写活性化を正に制御する. 日本薬学会第127年会 シンポジウム「核内情報受容から遺伝子発現への機構—その分子レベルでのアプローチ」，2007，3，28-30，富山。（口頭発表）
- ②⑨**廣瀬 豊**，荒木千里，范 紅，湯の口いずみ，湯田昌道，原田文夫，**大熊芳明**：リン酸化RNAポリメラーゼII結合因子PCIF1による脊椎動物遺伝子発現調節. 日本薬学会第127年会 シンポジウム「核内情報受容から遺伝子発現への機構—その分子レベルでのアプローチ」，2007，3，28-30，富山。（口頭発表）
- ③⑩**田中亜紀**，古元 義，**廣瀬 豊**，花岡文雄，**大熊芳明**：転写メディエーターから基本転写装置へのシグナリング. BMB2007 ワークショップ「遺伝子発現に向けた核内シグナリング」，2007，12，11-15，横浜。（口頭発表）
- ③⑪**廣瀬 豊**，湯田昌道，湯の口いずみ，范 紅，原田文夫，**大熊芳明**：リン酸化RNAポリメラーゼII-CTD結合蛋白質PCIF1の機能解析. 第8回RNAミーティング，2006，7，淡路島。（口頭発表）
- ③⑫林 和洋，**田中亜紀**，古元 義，佐藤一土屋千晶，花岡文雄，**大熊芳明**：真核生物細胞核内の遺伝子発現ネットワーク：基本転写因子TFIIEは転写のスイッチである. 第28回日本分子生物学学会年会，ワークショップ「蛋白質・核酸の修飾による転写制御を中心とした核内クロストーク」，2005，12，福岡。（口頭発表）
- 〔図書〕（計6件）
- ①**大熊芳明**：2章 遺伝情報の保持と伝達：2. 転写機構. 「改訂第3版 分子生物学イラストレイテッド」編集：田村隆明，山本 雅，35-47，羊土社，東京，2009.
- ②**大熊芳明**：第7章 真核生物の転写の分子機構. 「ノーベル賞の生命科学入門 RNAが拓く新世界」編集：菊池 洋，126-147，講談社，東京，2009.
- ③**廣瀬 豊**：III. RNAのプロセッシングと編集：RNAポリメラーゼII-CTDリン酸化制御による転写とmRNAプロセッシングの共役. 「mRNAプログラム - 多様性と非対称の獲得戦略」蛋白質・核酸・酵素 12月号増刊，2080-2085，編集：稲田利文，大野睦人，共立出版，東京，2009.
- ④**大熊芳明**：IV. 転写制御にかかわる分子群 第12章 基本転写因子による転写開始の分子機構. 「転写制御の分子生物学—ゲノムデコードに向けて—」，編集：加藤茂明，南山堂，東京，101-107，2008.
- ⑤**大熊芳明**：TFIIE、TFIIH、TFIIK、PC4、プロモータークリアランス、「分子細胞生物学辞典 第2版」2008年。（東京化学同人）
- ⑥**大熊芳明**：転写装置シグナリング、「転写因子による生命現象解明の最前線—クロマチン制御機構・エピジェネティクスと転写因子複合体ネットワークの包括的解明—」**実験医学**6月号増刊、25巻、1446-1452，編集：五十嵐和彦，深水昭吉，**大熊芳明**，山本雅之，羊土社，東京，2007.
6. 研究組織
- (1)研究代表者
大熊 芳明 (Ohkuma Yoshiaki)
富山大学・大学院医学薬学研究部・教授
研究者番号：70192515
- (2)研究分担者
()
研究者番号：
- (3)連携研究者
廣瀬 豊 (Hirose Yutaka)
富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授
研究者番号：00218851
- 田中 亜紀 (Tanaka Aki)
富山大学・大学院医学薬学研究部・助教
研究者番号：50432109