

平成 21 年 4 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590057
 研究課題名（和文） チロシンキナーゼの局在選別機構とシグナル伝達
 研究課題名（英文） Sorting mechanism of subcellular localization of tyrosine kinases and signal transduction
 研究代表者
 氏名（ローマ字）：山口 直人（YAMAGUCHI NAOTO）
 所属機関・部局・職：千葉大学・大学院薬学研究院・教授
 研究者番号：00166620

研究成果の概要：

Src 型チロシンキナーゼは細胞膜に係留し受容体からのシグナルを伝達して、細胞の増殖・分化・運動・形態などに深く関与し、その異常は細胞を癌化へと導く。しかし、時空間的局在解析を行なった結果、Src 型キナーゼは細胞膜の他に、リソソーム膜とゴルジ体膜や核内にも存在し、脂肪酸付加の状態により巧妙に選別されることが分かった。本研究は、局在特異的 Src キナーゼを標的とした新規抗癌剤創製へ向けた第一歩となる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
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：薬学・生物系薬学

キーワード：遺伝子、癌、共焦点顕微鏡、シグナル伝達、チロシンリン酸化、細胞核、ゴルジ体、細胞内トラフィック。

1. 研究開始当初の背景

チロシンキナーゼは細菌や酵母には存在せず、ヒトを含めた高等生物特有のシグナル分子である。プロト癌遺伝子である Src 型チロシンキナーゼは 8 種類のメンバーから成り、非受容体型の中では最も大きなファミリーである。それらは全ての細胞種に発現しており、1 種類の細胞にメンバーの多重発現があり機能重複することからも重要性が認められているが、メンバー間の差異は微々たる

ものであると考えられていた。

2. 研究の目的

Src 型チロシンキナーゼメンバー(c-Src, Lyn, c-Yes, Fyn, Lck, Hck, c-Fgr, Blk)には各々トラフィックや機能などに違いがあるのだろうか？そこで、上皮細胞・繊維芽細胞系に重複発現する c-Src, Lyn, c-Yes, Fyn の細胞内局在(特に、ゴルジ体・リソソーム/後期エンドソーム・核)の分子機構とトラフィック解

析および機能解析を行なう。

3. 研究の方法

Src 型チロシンキナーゼメンバーの様々な遺伝子変異体を作製し、内在性 Src 型チロシンキナーゼと比較しながら、遺伝子導入された Src メンバーの細胞内局在を免疫蛍光染色による共焦点レーザー顕微鏡観察で調べた。fluorescence recovery after photobleaching (FRAP)法や fluorescence loss in photobleaching (FLIP)法、また、低温処理によるトランスゴルジ輸送ブロック法などを組み合わせて、細胞内トラフィックを調べた。

4. 研究成果

(1) FRAP 法などを駆使して研究したところ、c-Src は Lyn と異なり、サイトゾルでの生合成後に細胞膜と後期エンドソーム/リソソームとの間を非常に速い速度で巡回していることが判明した。その際、c-Src は膜係留状態からサイトゾル可溶性状態を経ることで、迅速な移動が起こっていることを見だし、膜輸送による c-Src の移動ではないことを示した。また、ひとたび c-Src は活性化されると、SH2 領域による蛋白質-蛋白質相互作用を介して細胞接着斑へ移動することも判明した。

(2) Lyn は c-Src と異なり、サイトゾルでの生合成後にゴルジ装置膜の細胞質側にアンカーして、分泌経路を経て細胞膜に運ばれる。構造上 c-Src はミリスチン酸付加のみで、一方、Lyn はミリスチン酸とパルミチン酸付加をする。そこで、c-Src と Lyn のトラフィックの違いに関してパルミチン酸付加に着目して研究したところ、Lyn の N 末端から3番目のシステイン残基にパルミチン酸が共有結合することがトラフィックの違いを生み出すことが判明した。

(3) c-Src がリソソームのサイトゾル側の膜に係留することが、低分子量 G 蛋白質 Rab7 と相互作用してリソソームの動きを制御する可能性があることを見いだした。

(4) c-Src と Lyn は輸送経路が異なり、細胞表面膜での貯留状態に差異があるので、細胞膜表面でも c-Src と Lyn の局在差異があるかどうか調べた。その結果、c-Src と異なり Lyn は cortical actin cap と共局在しており、cortical actin cap はチロシンリン酸化シグナリングのプラットフォームになることが分かった。

(5) Src 型チロシンキナーゼ c-Src, Lyn, c-Yes, Fyn は、c-Src 型(パルミチン酸 0 本)・Lyn 型(パルミチン酸 1 本)・Fyn 型(パルミチン酸 2 本)に分類され、細胞内でそれぞれ異なる動きをして異なる場所に存在することが分かり、パルミチン酸付加数は輸送経路変換の指標になることを示した。

(6) Lyn の核局在は脂質修飾を受ける前に

核膜孔を通過して核内移行し、エクスポーチンによりサイトゾルへ排出され核内 Lyn の量を適正に保っていた。Lyn キナーゼ活性抑制により、Lyn の核内量が増加することも判明した。

(7) 増殖因子刺激時、Src 型チロシンキナーゼによる核内蛋白質のチロシンリン酸化の程度とユークロマチン化/ヘテロクロマチン化の程度と正の相関関係があること、しかも、Src 型チロシンキナーゼは大部分がユークロマチン領域に局在していた。

以上より、本研究における Src 型チロシンキナーゼの時空間的局在解析は、細胞内局在特異的な阻害剤の開発へ向けて新たなコンセプトを提供することが可能になるかもしれない。

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 16 件)

- (1) Takahashi A, Obata Y, Fukumoto Y, Nakayama Y, Kasahara K, Kuga T, Higashiyama Y, Saito T, Yokoyama KK, and Yamaguchi N: Nuclear localization of Src-family tyrosine kinases is required for growth factor-induced euchromatinization. *Exp. Cell Res.*, 315: 1117-1141, 2009. (査読有り)
- (2) Yamasaki T, Takahashi A, Pan J, Yamaguchi N, and Yokoyama KK: Phosphorylation of activation transcription factor-2 (ATF-2) at serine 121 by protein kinase C controls c-Jun-mediated activation of transcription. *J. Biol. Chem.*, 284: 8567-8581, 2009. (査読有り)
- (3) Fujita Y, Yamaguchi A, Hata K, Endo M, Yamaguchi N, and Yamashita T: Zyxin is a novel interacting partner for SIRT1. *BMC Cell Biol.*, 10: 6, 2009. (査読有り)
- (4) Sato I, Obata Y, Kasahara K, Nakayama Y, Fukumoto Y, Yamasaki T, Yokoyama KK, Saito T, and Yamaguchi N: Differential trafficking of c-Src, Lyn, c-Yes, and Fyn is specified by the state of palmitoylation in the SH4 domain. *J. Cell Sci.*, 122: 965-975, 2009. (査読有り)
- (5) Ikeda K, Nakayama Y, Togashi Y, Obata Y, Kuga T, Kasahara K, Fukumoto Y, and Yamaguchi N: Nuclear localization of Lyn tyrosine kinase mediated by inhibition of its kinase activity. *Exp. Cell Res.*, 314: 3392-3404, 2008. (査読有り)
- (6) Kuga T, Hoshino M, Nakayama Y, Kasahara K, Ikeda K, Obata Y, Takahashi A, Higashiyama Y, Fukumoto Y, and Yamaguchi N: Role of Src-family tyrosine kinases in formation of the

- cortical actin cap at the dorsal cell surface. *Exp. Cell Res.*, 314: 2040-2054, 2008. (査読有り)
- (7) Nabemoto M, Mashimo M, Someya A, Nakamura H, Hirabayashi T, Fujino H, Kaneko M, Okuma Y, Saito T, Yamaguchi N, and Murayama T: Release of arachidonic acid by 2-arachidonoyl glycerol and HU210 in PC12 cells; roles of Src, phospholipase C and cytosolic phospholipase A2 α . *Eur. J. Pharmacol.*, 590: 1-11 (2008). (査読有り)
- (8) Kasahara K, Nakayama Y, and Yamaguchi N: v-Src and c-Src, nonpalmitoylated Src-family kinases, induce perinuclear accumulation of lysosomes through Rab7 in a kinase activity-independent manner. *Cancer Lett.*, 262: 19-27, 2008. (査読有り)
- (9) Kikuchi Y, Kakeya T, Nakajima O, Sakai A, Ikeda K, Yamaguchi N, Yamazaki T, Tanamoto K, Matsuda H, Sawada J, and Takatori K: Hypoxia induces expression of a GPI-anchorless splice variant of the prion protein. *FEBS J.*, 275: 2965-2976, 2008. (査読有り)
- (10) Aoyama J, Akazawa Y, Kasahara K, Higashiyama Y, Kikuchi I, Fukumoto Y, Saburi S, Nakayama Y, Fukuda MN, and Yamaguchi N: Nuclear localization of magphinins, alternative splicing products of the human trophinin gene. *J. Cell. Biochem.*, 103: 765-777, 2008. (査読有り)
- (11) Kuga T, Nakayama Y, Hoshino M, Higashiyama Y, Obata Y, Matsuda D, Kasahara K, Fukumoto Y, and Yamaguchi N: Differential mitotic activation of endogenous c-Src, c-Yes, and Lyn in HeLa cells. *Arch. Biochem. Biophys.*, 466: 116-124, 2007. (査読有り)
- (12) Kuga T, Nakayama Y, Iwamatsu A, Fukumoto Y, Yokomori K, and Yamaguchi N: Separation of a disulfide-linked phosphoprotein by diagonal SDS-PAGE with optimized gel crosslinking. *Anal. Biochem.*, 370: 252-254, 2007. (査読有り)
- (13) Kasahara K, Nakayama Y, Kihara A, Matsuda D, Ikeda K, Kuga T, Fukumoto Y, Igarashi Y, and Yamaguchi N: Rapid trafficking of c-Src, a non-palmitoylated Src-family kinase, between the plasma membrane and late endosomes/lysosomes. *Exp. Cell Res.*, 313: 2651-2666, 2007. (査読有り)
- (14) Kasahara K, Nakayama Y, Nakazato Y, Ikeda K, Kuga T, and Yamaguchi N: Src signaling regulates completion of abscission in cytokinesis through ERK/MAPK activation at the midbody. *J. Biol. Chem.*, 282: 5327-5339, 2007. (査読有り)
- (15) Sugihara K, Sugiyama D, Byrne J, Wolf DP, Lowitz KP, Kobayashi Y, Kabir-Salmani M, Nadano D, Aoki D, Nozawa S, Nakayama J, Mustelin T, Ruoslahti E, Yamaguchi N, and Fukuda MN: Trophoblast cell activation by trophinin ligation is implicated in human embryo implantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 3799-3804, 2007. (査読有り)
- (16) Kasahara K, Nakayama Y, Sato I, Ikeda K, Hoshino M, Endo T, and Yamaguchi N: Role of Src-family kinases in formation and trafficking of macropinosomes. *J. Cell. Physiol.*, 211: 220-232, 2007. (査読有り)
- [学会発表] (計 60 件)
- (1) 池田喜久子, 中山祐治, 小幡裕希, 笠原広介, 石井真由子, 福本泰典, 山口直人. Src型チロシンキナーゼLynのゴルジ装置局在化におけるキナーゼドメインの役割. 第129回日本薬学会年会 (京都, 2009.3)
- (2) 久保田翔, 福本泰典, 服部泰之, 石橋賢一, 中山祐治, 岩間厚志, 山口直人. Lyn 過剰発現による核形態異常と核内チロシンリン酸化誘導. 第129回日本薬学会年会 (京都, 2009.3)
- (3) 中山祐治, 福本泰典, Skop A, 山口直人. Dynamin依存エンドサイトーシスによる線虫受精卵の極性維持機構. 第129回日本薬学会年会 (京都, 2009.3)
- (4) 松井優紀, 中山祐治, 福本泰典, 山口直人. Src 型チロシンキナーゼによる細胞分裂期特異的なチロシンリン酸化の解析. 第129回日本薬学会年会 (京都, 2009.3)
- (5) 盛永敬郎, 福本泰典, 中山祐治, 岩間厚志, 山口直人. Lyn のゴルジ局在化シグナリングに関わる会合分子同定:ダブルタグ Lyn 安定発現株の樹立. 第129回日本薬学会年会 (京都, 2009.3)
- (6) Tagawa M, Kawamura K, Li Q, Ma G, Takei Y, Yamanaka M, Nakamura M, Tada Y, Tatsumi K, Suzuki N, Yamaguchi N, Hiroshima K, and Shimada H. Chimeric adenoviruses with the type 35 fiber-knob structure produce better cytotoxic effects to various human tumors with down-regulated coxsackievirus and adenovirus receptors. The 12th Annual Meeting of the American Society of Gene Therapy (ASGT) (San Diego, USA, 2009.3)
- (7) 青山和正, 福本泰典, 久保田翔, 服部泰之, 高橋明格, 盛永敬郎, 中山祐治, 山口直人. クロマチン凝縮におけるチロシンキナーゼ c-Abl のキナーゼドメインの役割. BMB2008 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 (神戸, 2008.12)
- (8) 池田喜久子, 中山祐治, 富樫佑樹, 小幡裕希, 久家貴寿, 福本泰典, 山口直人. Src型チロシンキナーゼLynのキナーゼ活性に依存した核局在制御. BMB2008 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 (神戸, 2008.12)
- (9) 石橋賢一, 福本泰典, 服部泰之, 高橋明格, 中山祐治, 岩間厚志, 山口直人. Src 型チロシンキナーゼLyn による核形態異常. BMB2008 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(神戸, 2008.12)
- (10) 菊地郁江, 中山祐治, 五十嵐あさ恵, 福本泰典, 山口直人. 低細胞毒性の抗癌剤濃度で誘導されるpolyploidyへのcyclin B1分解の関与. BMB2008 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 (神戸, 2008.12)
- (11) 高橋明格, 福本泰典, 中山祐治, 笠原広介, 久家貴寿, 小幡裕希, 東山幸弘, 山口直人. 細胞増殖因子刺激により誘導されるユークロマチン化における核局在 Src 型チロシンキナーゼの役割. BMB2008 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 (神戸, 2008.12)
- (12) 田村直樹, 中山祐治, 菊地郁江, 松井優紀, 福本泰典, 山口直人. v-Src 発現によるリソソームの動態への影響. BMB2008 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 (神戸, 2008.12)
- (13) 服部泰之, 福本泰典, 高橋明格, 菊地郁江, 中山祐治, 岩間厚志, 山口直人. 核内の Src 型チロシンキナーゼ Lyn による G2/M チェックポイント制御. BMB2008 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 (神戸, 2008.12)
- (14) 松井優紀, 中山祐治, 福本泰典, 山口直人. 細胞分裂後期におけるSrc型チロシンキナーゼによるチロシンリン酸化の役割. BMB2008 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 (神戸, 2008.12)
- (15) 青山和正, 福本泰典, 久保田翔, 服部泰之, 高橋明格, 盛永敬郎, 中山祐治, 山口直人. c-Abl のキナーゼ活性によるクロマチン凝縮誘導. ファーマ・バイオフィオーラム2008 (東京, 2008.11)
- (16) 石橋賢一, 福本泰典, 中山祐治, 山口直人. ErbB4 細胞質領域の核内移行とリン酸化蛋白の核局在. ファーマ・バイオフィオーラム2008 (東京, 2008.11)
- (17) 高橋明格, 小幡裕希, 中山祐治, 福本泰典, 山口直人. 核局在 Src 型チロシンキナーゼによるクロマチン構造変換: ユークロマチン化・ヘテロクロマチン化への関与. ファーマ・バイオフィオーラム2008 (東京, 2008.11)
- (18) 三嶋雄太, 宮城 聡, 更屋敦則, 根岸正充, 古関明彦, 山口直人, 岩間厚志. クロマチン制御因子Brd1(Bromodomain containing 1)欠損マウスは二次造血不全による貧血により胎生致死である. ファーマ・バイオフィオーラム2008 (東京, 2008.11)
- (19) 青山和正, 福本泰典, 久保田翔, 服部泰之, 高橋明格, 盛永敬郎, 中山祐治, 山口直人. Bcr-Abl によるクロマチン凝縮と分子イメージングを用いた定量. 第17回日本バイオイメージング学会学術集会 (千葉, 2008.11)
- (20) 菊地郁江, 中山祐治, 五十嵐あさ恵, 福本泰典, 山口直人. cyclin B1の生細胞イメージングによるpolyploidy 誘導機構の解析. 第17回日本バイオイメージング学会学術集会 (千葉, 2008.11)
- (21) 田村直樹, 中山祐治, 松井優紀, 福本泰典, 山口直人. On/Off 遺伝子発現システムを用いた癌遺伝子産物の分子イメージング. 第17回日本バイオイメージング学会学術集会 (千葉, 2008.11)
- (22) 馬 光宇, 川村希代子, 李 全海, 武井優輝, 山口直人, 鈴木信夫, 島田英昭, 田川雅敏. E1B 55kDa欠損アデノウイルスと抗がん剤併用による食道がんに対する細胞傷害活性. 第67回日本癌学会学術総会 (名古屋, 2008.10)
- (23) 李 全海, 沼崎宗夫, 岩田 文, 川村希代子, 馬 光宇, 武井優輝, 山口直人, 島田英昭, 田川雅敏. 新規インターフェロン-ラムダの細胞増殖抑制と抗がん剤との併用による抗腫瘍効果. 第67回日本癌学会学術総会 (名古屋, 2008.10)
- (24) 青山和正, 福本泰典, 久保田翔, 服部泰之, 高橋明格, 盛永敬郎, 中山祐治, 山口直人. c-Abl のコンフォメーション変化とクロマチン凝縮誘導. 第52回日本薬学会関東支部大会 (野田, 2008.10)
- (25) 田村直樹, 中山祐治, 菊地郁江, 松井優紀, 福本泰典, 山口直人. 癌遺伝子 v-Src の細胞内オルガネラでの発現解析. 第52回日本薬学会関東支部大会 (野田, 2008.10)
- (26) 高橋明格, 福本泰典, 中山祐治, 山口直人. 核局在 Src 型チロシンキナーゼによるユークロマチン化. 第52回日本薬学会関東支部大会 (野田, 2008.10)
- (27) 松井優紀, 中山祐治, 福本泰典, 山口直人. 細胞分裂の進行における Src 型チロシンキナーゼの関与. 第52回日本薬学会関東支部大会 (野田, 2008.10)
- (28) Kawamura K, Ma G, Li Q, Ueyama T, Takei Y, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Suzuki N, Yamaguchi N, Hiroshima K, Shimada H, and Tagawa M. Replication-competent adenoviruses-mediated tumor cell death is influenced by host-derived factors. International Society for Cell & Gene Therapy of Cancer (ISCGT) 2008 (Shijiazhuang, China, 2008.9)
- (29) Tagawa M, Kawamura K, Li Q, Ma G, Ueyama T, Takei Y, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Suzuki N, Yamaguchi N, Hiroshima K, and Shimada H. Combinatory use of adenoviruses-mediated cell death, chemotherapeutic agents and a novel interferon produced enhanced cytotoxicity to targeted tumor cells. International Society for Cell & Gene Therapy of Cancer (ISCGT) 2008 (Shijiazhuang, China, 2008.9)
- (30) 高橋明格, 山口直人. 細胞核内クロマチン凝縮評価法の確立. 千葉大学オープン・リサーチ2008 (千葉, 2008.9)
- (31) 青山和正, 福本泰典, 服部泰之, 高橋明格, 久保田翔, 盛永敬郎, 中山祐治, 山口直人. チロシンキナーゼc-Ablの活性化によるクロマチン凝縮の誘導. 第30回生体膜と

- 薬物の相互作用シンポジウム (札幌, 2008.8)
- (32) 服部泰之, 福本泰典, 高橋明格, 菊地郁江, 石橋賢一, 中山祐治, 岩間厚志, 山口直人. G2 DNAダメージチェックポイント制御におけるSrc型チロシンキナーゼLynの機能解析. 第30回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (札幌, 2008.8)
- (33) 池田喜久子, 中山祐治, 富樫佑樹, 小幡裕希, 久家貴寿, 福本泰典, 山口直人. 癌関連Src型チロシンキナーゼLynの核-細胞質間輸送における脂質修飾とキナーゼ活性の役割. 第128回日本薬学会年会 (横浜, 2008.3)
- (34) 菊地郁江, 中山祐治, 五十嵐あさ恵, 福本泰典, 山口直人. 抗癌剤Adriamycinによるpolyploidy誘導機構の解明. 第128回日本薬学会年会 (横浜, 2008.3)
- (35) 久家貴寿, 星野正樹, 中山祐治, 池田喜久子, 小幡裕希, 福本泰典, 山口直人. Src型キナーゼによるアクチンキャップ形成制御と増殖シグナリング. 第128回日本薬学会年会 (横浜, 2008.3)
- (36) 高橋明格, 福本泰典, 久家貴寿, 中山祐治, 山口直人. 細胞増殖刺激によるクロマチン構造変換への Src 型チロシンキナーゼの関与. 第128回日本薬学会年会 (横浜, 2008.3)
- (37) 赤澤祐介, 青山純也, 笠原広介, 東山幸弘, 菊地郁江, 福本泰典, 中山祐治, 福田道子, 山口直人. ヒトtrophinin遺伝子にコードされるmagphinin: スプライシングの違いによる α , β , γ サブタイプの発現と局在. 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 (横浜, 2007.12)
- (38) 小関千紗, 藤村理紗, 佐藤嘉治, 北橋正康, Rehunuma Shifat, 坂本明美, 有馬雅史, 徳久剛史, 山口直人, 幡野雅彦. 新規Krab-zinc finger型転写制御因子Nczfの個体発生における機能解析. 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 (横浜, 2007.12)
- (39) 小幡裕希, 福本泰典, 笠原広介, 久家貴寿, 池田喜久子, 佐藤和泉, 中山祐治, 堂前直, 山口直人. Src 型キナーゼ Lyn のGolgi 体から細胞膜への輸送に関わる結合蛋白質の解析. 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 (横浜, 2007.12)
- (40) 菊池 裕, 中島 治, 掛谷知志, 酒井綾子, 池田喜久子, 山口直人, 山崎 壮, 棚元憲一, 松田治男, 澤田純一, 高鳥浩介. Hypoxia induces an expression of a GPI-anchorless splice variant of prion protein in a human glioblastoma cell line T98G. 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 (横浜, 2007.12)
- (41) 久家貴寿, 星野正樹, 中山祐治, 小幡裕希, 池田喜久子, 高橋明格, 福本泰典, 山口直人. Src型キナーゼLynによる細胞上
- 面のアクチン骨格制御. 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 (横浜, 2007.12)
- (42) 佐藤和泉, 笠原広介, 小幡裕希, 中山祐治, 福本泰典, 山口直人. Srcファミリーの細胞内トラフィックにおけるパルミチン酸修飾の役割. 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 (横浜, 2007.12)
- (43) 高橋明格, 福本泰典, 東山幸弘, 中山祐治, 山口直人. 核内Src 型チロシンキナーゼによるチロシンリン酸化を介したクロマチン凝縮. 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 (横浜, 2007.12)
- (44) 藤田 幸, 山口 淳, 羽田克彦, 遠藤光晴, 山口直人, 山下俊英. NAD依存性脱アセチル化酵素SIRT1の結合因子の同定. 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 (横浜, 2007.12)
- (45) 小幡裕希, 福本泰典, 笠原広介, 久家貴寿, 池田喜久子, 佐藤和泉, 中山祐治, 堂前直, 山口直人. シグナル分子 Lyn の細胞内トラフィック: ゴルジ体から細胞膜への輸送における Lyn 結合蛋白質の役割. ファーマ・バイオフィオーラム2007 (大阪, 2007.12)
- (46) 藤田 幸, 山口 淳, 羽田克彦, 遠藤光晴, 山口直人, 山下俊英. NAD依存性脱アセチル化酵素SIRT1による抗アポトーシス機能の解析. ファーマ・バイオフィオーラム2007 (大阪, 2007.12)
- (47) Tagawa M, Kawamura K, Ma G, Li Q, Ueyama T, Nakamura M, Sato A, Suzuki T, Tada Y, Yamaguchi N, Suzuki N, Shimada H, Kuriyama T, and Ochiai T. Virus-mediated cytotoxicity and a possible combination with immunotherapy. International Society for Cell & Gene Therapy of Cancer (ISCGT) (Mumbai, India, 2007.11)
- (48) 赤澤祐介, 青山純也, 笠原広介, 東山幸弘, 菊地郁江, 福本泰典, 中山祐治, 福田道子, 山口直人. ヒト trophinin遺伝子の選択的スプライシング産物「magphinin」の細胞内局在解析. 第51回日本薬学会関東支部大会 (東京, 2007.10)
- (49) 小関千紗, 藤村理紗, 佐藤嘉治, 北橋正康, Shifat, R., 坂本明美, 有馬雅史, 徳久剛史, 山口直人, 幡野雅彦. ノックアウトマウスを用いた新規転写因子Nczfの機能解析. 第51回日本薬学会関東支部大会 (東京, 2007.10)
- (50) 菊地郁江, 中山祐治, 五十嵐あさ恵, 福本泰典, 山口直人. DNA傷害型抗癌剤によるpolyploidy誘導とCyclin B1異常分解. 第51回日本薬学会関東支部大会 (東京, 2007.10)
- (51) 久家貴寿, 中山祐治, 東山幸弘, 小幡裕希, 福本泰典, 山口直人. Src型キナーゼc-Src、c-Yes、Lynの細胞分裂期での異

- なった活性化様式. 第51回日本薬学会
関東支部大会 (東京, 2007.10)
- (52)佐藤和泉, 笠原広介, 中山祐治, 山口直人.
Src型チロシンキナーゼによるマクロピ
ノソームを介した細胞内取り込み亢進
機構. 第51回日本薬学会関東支部大会
(東京, 2007.10)
- (53)高橋明格, 福本泰典, 東山幸弘, 中山祐治,
山口直人. 核内Src型チロシンキナーゼ
によるクロマチン凝集・脱凝集の制御.
第51回日本薬学会関東支部大会 (東京,
2007.10)
- (54)藤田 幸, 山口 淳, 羽田克彦, 遠藤光晴,
山口直人, 山下俊英. NAD依存性ヒス
トン脱アセチル化酵素SIRT1の結合因
子の解析. 第51回日本薬学会関東支部
大会 (東京, 2007.10)
- (55) 池田喜久子, 福本泰典, 中山祐治, 山口直
人. 創薬を目指した癌関連シグナル分
子の可視化. 千葉大学オープン・リサー
チ2007 (千葉, 2007.10)
- (56)Suzuki T, Kawamura K, Ma G, Li Q, Sato A,
Yamaguchi N. Adenovirus with type 35
fiber-knob region is a suitable vector to
transduce human mesenchymal stem cells.
第66回日本癌学会学術総会 (横浜,
2007.10)
- (57)菊池 裕, 中島 治, 掛谷知志, 酒井綾子,
池田喜久子, 山口直人, 山崎 壮, 棚元
憲一, 松田治男, 澤田純一, 高鳥浩介.
GPIアンカー欠損型プリオン蛋白質産
生に及ぼす低酸素応答の影響に関する
研究. プリオン病国際シンポジウム
2007 (新潟, 2007.8)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称 : NUCLEAR LOCALIZATION OF
SRC-FAMILY TYROSINE KINASES IS REQUIRED
FOR GROWTH FACTOR INDUCED
EUCHROMATINIZATION

発明者 : 山口直人

権利者 : 国立大学法人 千葉大学

種類 : US Patent Application

番号 : No.61/153681

出願年月日 : 2009.2.19

国内外の別 : 国外

○取得状況 (計 1 件)

名称 : Mammalian cell line expressing inducible c-Src

発明者 : 山口直人

権利者 : 国立大学法人 千葉大学

種類 : US Patent Application

番号 : No.12/333652

出願年月日 : 2008.12.12

国内外の別 : 国外

〔その他〕

ホームページ

<http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/maku/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 直人 (YAMAGUCHI NAOTO)
千葉大学・大学院薬学研究院・教授
研究者番号 : 00166620

(2) 研究分担者

中山 祐治 (NAKAYAMA YUJI)
千葉大学・大学院薬学研究院・講師
研究者番号 : 10280918

福本 泰典 (FUKUMOTO YASUNORI)
千葉大学・大学院薬学研究院・助教
研究者番号 : 10447310

(3) 連携研究者

なし