

## 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24年5月15日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390017

研究課題名（和文）チロシンキナーゼのオルガネラ選別機構とシグナリング

研究課題名（英文）Sorting of tyrosine kinases to organelles and signal transduction

## 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

## 研究成果の概要（和文）：

チロシンキナーゼは細胞の増殖・分化・運動などに関与し、その異常はがん化へと導く。本研究では、Lyn キナーゼ領域と long-chain acyl-CoA synthetase 3 (ACSL3) とのゴルジ体における一過性かつキナーゼ活性非依存的会合が Lyn をゴルジ体から細胞膜へ輸送開始させることが分かった。また、Lyn と Abl チロシンキナーゼは核内において、クロマチン構造変換を通じたチロシンリン酸化依存的遺伝子発現調節に関わることを見出した。

## 研究成果の概要（英文）：

Tyrosine kinases are involved in cell proliferation, differentiation and cell motility, and their aberrations lead to neoplastic transformation. In this study, we showed that a kinase activity-independent and transient protein-protein interaction takes place between the Lyn kinase domain and long-chain acyl-CoA synthetase 3 (ACSL3) and the resulting protein-protein interaction triggers Lyn export from the Golgi membrane to the cell-surface membrane. Furthermore, we found that Lyn and c-Abl are involved in the regulation of gene expression through chromatin structure changes in a kinase activity-dependent manner.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2010年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2011年度	2,900,000	870,000	3,770,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

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：チロシンリン酸化，シグナル伝達，細胞内トラフィック，共焦点顕微鏡，癌，ゴルジ体，細胞核，クロマチンダイナミクス

## 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。プロトがん遺伝子である Src 型

チロシンキナーゼは8種類のメンバー（c-Src, Lyn, c-Yes, Fyn, Lck, Hck, c-Fgr, Blk）から成り、32種類含まれる非受容体型チロシンキナーゼの中でも最大のファミリーである。Src

型チロシンキナーゼは細胞膜の細胞質側に係留され受容体からのシグナルを伝達することが知られているが、ゴルジ体膜やリソソーム膜/後期エンドソーム膜の細胞質側に係留し、また核内にも存在することが分かってきた。Src 型チロシンキナーゼは小胞体で生合成される分泌蛋白質とは異なり、細胞質で生合成されてそれぞれのオルガネラに輸送されて機能するものと考えられるが、輸送機構およびオルガネラでの Src 型チロシンキナーゼの機能については殆ど分かっていない。

## 2. 研究の目的

上皮系細胞と繊維芽系細胞に重複発現する Src 型チロシンキナーゼメンバーは c-Src, Lyn, c-Yes, Fyn の細胞内局在 (ゴルジ体・リソソーム/後期エンドソーム・核) である。その中でも、Lyn は c-Src と異なり、細胞質で生合成後にゴルジ体膜に蓄積し、その後細胞膜へと輸送されることを見出しているため、Lyn の輸送機構の解析および機能解析を行なう。また、核移行シグナルを持つ非受容体型チロシンキナーゼ c-Abl の核内機能についても比較解析を行ない、チロシンリン酸化反応の核内での機能を明らかにする。

## 3. 研究の方法

Lyn の様々な遺伝子変異体を作製し、遺伝子導入された Lyn 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。また、ウエスタンブロット法、免疫沈降法や GST プルダウン法により、蛋白質相互作用を調べた。さらに、shRNA コンストラクト作成によるノックダウン法を行ない、蛋白質量の減少による機能阻害を調べた。

## 4. 研究成果

(1) Src メンバーの 1 つである Lyn の細胞内輸送を調べて、次のことを明らかにした。まず、Lyn の構造でゴルジ体的に必要な領域を調べたところ、蛋白質-蛋白質相互作用領域の SH3・SH2 は関与せずに、脂質修飾部位の SH4 領域が必要であることが分かった。しかし、SH4 領域は必要条件ではあるが必要十分条件ではなく、キナーゼ活性は不必要だがキナーゼ領域構造が必要であることが分かった。

Lyn のキナーゼ領域に会合する分子を GST プルダウン法にて精製したところ、long-chain acyl-CoA synthetase 3 (ACSL3) が Lyn の open conformation 時に会合することが分かった。そして、ゴルジ体から細胞膜への Lyn の輸送は、Lyn キナーゼ領域への ACSL3 のゴルジ体における一過性会合により、開始

されることが分かった。ACSL3 過剰発現は Lyn をゴルジ体から細胞膜への輸送を促進させ、逆に、ACSL3 ノックダウンは Lyn の輸送をゴルジ体に留めた。また、Csk チロシンキナーゼによるリン酸化で誘導される Lyn の closed conformation 化も ACSL3 会合抑制を起こして Lyn の輸送をゴルジ体に留めた。しかし、Lyn キナーゼ酵素活性や ACSL3 酵素活性は必要が無かったことから、Lyn の open conformation 時における Lyn キナーゼ領域と ACSL3 との蛋白質相互作用が重要であることが分かった。さらに、Lyn 含有ポストゴルジ輸送小胞は、水泡性口内炎ウイルス蛋白質 VSV-G の輸送担体やカベオリンの輸送担体などと異なっており、c-Src 輸送小胞とも異なる輸送小胞であった。本研究により、Lyn がゴルジ体経由で、細胞膜へ輸送される分子機構の一端が初めて明らかになった。

(2) Src 型チロシンキナーゼ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、核内チロシンリン酸化がクロマチン凝縮に関わることを見出していたので、リン酸化チロシン蛋白質を精製して質量分析機で解析したところ、DNA 結合蛋白質に会合するチロシンリン酸化核内蛋白質が複数種類同定できた。

(3) Abl キナーゼに関して、核/細胞質間シャトリングおよび核内チロシンリン酸化反応を会するヒストンメチル化・アセチル化のクロマチンエピジェネティクスを見出した。核内 Abl はヘテロクロマチンに特徴的なヒストン修飾が見られ、特に、ヒストン H4 のリジン 16 番目のアセチル化(H4K16ac)の減少が誘導された。その結果、Ras association domain family 1 isoform A (RASSF1A) 遺伝子の発現制御抑制が起きることが分かった。また、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤トリコスタチン A を用いた実験より、Abl によるチロシンリン酸化はヒストン脱アセチル化酵素の上流に位置していることが判明した。

(4) ポリエチレンイミンを用いた遺伝子導入法の改良をおこなったところ、高効率・簡便で安価(市販試薬の 1 万分の 1 の価格)の方法ができたので、遺伝子過剰発現や遺伝子ノックダウンはコストパフォーマンスが良い実験になり、特許出願中である。さらに、申請者の研究室では、ほぼコストレスで無限回数の実験を行なうことができるようになったので、研究室の財政にとってメリットは計り知れないものがある。

以上より、本研究において、チロシンキナーゼのオルガネラ選別機構の一端が見出され、さらに、細胞内で最大のオルガネラである核での Lyn と Abl によるチロシンリン酸化のクロマチン構造変化に対する役割が徐々にではあるが初めて理解できるようになっ

てきたところである。申請者らは、このような新しい分野創造の初端を切り開いたので、研究成果の一層の充実を目指し、創薬研究に新しい切り口をもって貢献することができるとも思っている。

#### 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 17 件)

1. Matsui Y, Nakayama Y, Okamoto M, Fukumoto Y, and Yamaguchi N. : Enrichment of cell populations in metaphase, anaphase, and telophase by synchronization using nocodazole and blebbistatin: A novel method suitable for examining dynamic changes in proteins during mitotic progression. *Eur. J. Cell Biol.* 91:413-419, 2012. 査読有.
2. Aoyama K, Fukumoto Y, Ishibashi K, Kubota S, Morinaga T, Horiike Y, Yuki R, Takahashi A, Nakayama Y, and Yamaguchi N.: Nuclear c-Abl-mediated tyrosine phosphorylation induces chromatin structural changes through histone modifications that include H4K16 hypoacetylation. *Exp. Cell Res.* 317: 2874-2903, 2011. 査読有.
3. Mishima Y, Miyagi S, Saraya A, Negishi M, Endoh M, Endo TA, Toyoda T, Shinga J, Katsumoto T, Chiba T, Yamaguchi N, Kitabayashi I, Koseki H, and Iwama A.: The Hbo1-Brd1/Brpf2 complex is responsible for global acetylation of H3K14 and required for fetal liver erythropoiesis. *Blood* 118: 2443-2453, 2011. 査読有.
4. Takeda Y, Nakaseko C, Tanaka H, Takeuchi M, Yui M, Saraya A, Miyagi S, Wang C, Tanaka S, Ohwada C, Sakaida E, Yamaguchi N, Yokote K, Hennighausen L, and Iwama A.: Direct activation of Stat5 by ETV6-Lyn fusion protein promotes induction of myeloproliferative neoplasm with myelofibrosis. *Br. J. Haematol.* 153: 589-598, 2011. 査読有.
5. Huang YC, Hasegawa H, Wang SW, Ku CC, Lin YC, Chiou SS, Hou MF, Wu DC, Tsai EM, Saito S, Yamaguchi N, and Yokoyama KK.: Jun dimerization protein 2 controls senescence and differentiation via regulating histone modification. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011: 569034, 2011. 査読有.
6. Pan J, Nakade K, Huang YC, Zhu ZW, Masuzaki S, Hasegawa H, Murata T, Yoshiki A, Yamaguchi N, Lee CH, Yang WC, Tsai EM, Obata Y, and Yokoyama KK.: Suppression of cell-cycle progression by Jun dimerization protein-2 (JDP2) involves downregulation of cyclin-A2. *Oncogene* 29: 6245-6256, 2010. 査読有.
7. Obata Y, Fukumoto Y, Nakayama Y, Kuga T, Dohmae N, and Yamaguchi N.: The Lyn kinase C-lobe mediates Golgi export of Lyn through conformation-dependent ACSL3 association. *J. Cell Sci.* 123: 2649-2662, 2010. 査読有.
8. Kikuchi I, Nakayama Y, Morinaga T, Fukumoto Y, and Yamaguchi N.: A decrease in cyclin B1 levels leads to polyploidization in DNA-damage induced senescence. *Cell Biol. Int.* 34: 645-653, 2010. 査読有.
9. Fukumoto Y, Obata Y, Ishibashi K, Tamura N, Kikuchi I, Aoyama K, Hattori Y, Tsuda K, Nakayama Y, and Yamaguchi N.: Cost-effective gene transfection by DNA compaction at pH 4.0 using acidified, long shelf-life polyethylenimine. *Cytotechnology* 62: 73-82, 2010. 査読有.
10. Nakade K, Pan J, Yamasaki T, Noguchi M, Masuzaki S, Kishikawa S, Murata T, Zhu ZW, Chen XY, Hasegawa H, Yamaguchi N, Tsai EM, Lee JN, and Yokoyama KK.: Role of histone chaperone JDP2 in replicative senescence. *Curr. Top. Biochem. Res.* 11: 75-97, 2009. 査読有.
11. Higashiyama Y, Takahashi A, Fukumoto Y, Nakayama Y, and Yamaguchi N.: Induction of chromatin condensation by nuclear expression of a novel arginine-rich cationic protein genetically engineered from the enhanced green fluorescent protein. *Cytotechnology* 60: 153-159, 2009. 査読有.
12. Ikeda K, Nakayama Y, Ishii M, Obata Y, Kasahara K, Fukumoto Y, and Yamaguchi N.: Requirement of the SH4 and tyrosine-kinase domains but not the kinase activity of Lyn for its biosynthetic targeting to caveolin-positive Golgi membranes. *Biochim. Biophys. Acta* 1790: 1345-1352, 2009. 査読有.
13. Nakayama Y, Igarashi A, Kikuchi I, Obata Y, Fukumoto Y, and Yamaguchi N.: Bleomycin-induced over-replication involves sustained inhibition of mitotic entry through the ATM/ATR pathway. *Exp. Cell Res.* 315: 2515-2528, 2009. 査読有.
14. 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.

15. 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.
16. 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.
17. 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.

[学会発表] (計 124 件)

1. 阿部紘平ら. リソソームにおける c-Src のチロシンリン酸化基質の解析. 第 132 回日本薬学会年会. 2012.3.30. 北海道大学 (札幌).
2. 石橋賢一ら. ErbB4 核内移行によるヒストンメチル化の誘導と Src による抑制. 第 132 回日本薬学会年会. 2012.3.30. 北海道大学 (札幌).
3. 岡本 彩ら. Src 型チロシンキナーゼ Lyn のゴルジ領域を介した細胞内輸送経路の解析: caveolin との比較. 第 132 回日本薬学会年会. 2012.3.29. 北海道大学 (札幌).
4. 武田祐美ら. 分裂期特異的な Src シグナリングによるチロシンリン酸化局在. 第 132 回日本薬学会年会. 2012.3.29. 北海道大学 (札幌).
5. 中山祐治ら. 細胞分裂期スピンドル形成に関与する Src シグナリング. 第 132 回日本薬学会年会. 2012.3.29. 北海道大学 (札幌).
6. 福本泰典ら. Src 型チロシンキナーゼによる核内チロシンリン酸化を介した G2 期 DNA 損傷チェックポイントリカバリー制御. 第 132 回日本薬学会年会. 2012.3.29. 北海道大学 (札幌).
7. 三浦崇仁ら. Src 型チロシンキナーゼによる DNA 複製チェックポイントリカバリーの制御. 第 132 回日本薬学会年会. 2012.3.29. 北海道大学 (札幌).
8. 三嶋雄太ら. Hbo1-Brd1 複合体による H3K14 のアセチル化は胎仔期の赤血球造血に重要である. 第 132 回日本薬学会年会. 2012.3.29. 北海道大学 (札幌).
9. 森井真理子ら. アドリアマイシン誘発性 DNA 損傷応答に対するチロシンキナーゼ阻害の影響. 第 132 回日本薬学会年会. 2012.3.29. 北海道大学 (札幌).
10. 岡本麻依ら. Src 型チロシンキナーゼによる分裂期スピンドルの安定化. 第 34 回日本分子生物学会年会. 2011.12.16. パシフィコ横浜 (横浜).
11. 久保田将一ら. Mimosine を用いた G1 期同調におけるチェックポイントの解析. 第 34 回日本分子生物学会年会. 2011.12.16. パシフィコ横浜 (横浜).
12. 福本泰典ら. Src 型チロシンキナーゼによる Chk1 制御を介した G2 期 DNA 損傷チェックポイントリカバリー促進. 第 34 回日本分子生物学会年会. 2011.12.16. パシフィコ横浜 (横浜).
13. 森井真理子ら. DNA 二重鎖切断応答におけるチェックポイントリカバリーとチロシンリン酸化シグナリングの関与. 第 34 回日本分子生物学会年会. 2011.12.16. パシフィコ横浜 (横浜).
14. 青山和正ら. 核内 c-Abl チロシンキナーゼによるヒストン脱アセチル化を介したクロマチン構造変換. ファーマ・バイオフィオーラム 2011. 2011.10.8. 東北大学 (仙台).
15. 阿部紘平ら. リソソーム特異的な c-Src のチロシンリン酸化基質の探索. ファーマ・バイオフィオーラム 2011. 2011.10.8. 東北大学 (仙台).
16. 石橋賢一ら. ErbB4 と Src のシグナルクロストークを介したヒストン修飾制御. ファーマ・バイオフィオーラム 2011. 2011.10.8. 東北大学 (仙台).
17. 久保田 翔ら. Lyn の核内チロシンリン酸化シグナルとクロマチンダイナミクス. ファーマ・バイオフィオーラム 2011. 2011.10.8. 東北大学 (仙台).
18. 本田拓也ら. v-Src のキナーゼ活性に依存した DNA 合成の遅延と cyclin E の増加. ファーマ・バイオフィオーラム 2011. 2011.10.8. 東北大学 (仙台).
19. 岡本 彩ら. Src 型チロシンキナーゼ Lyn のゴルジを介した細胞内輸送経路の解析. 第 55 回日本薬学会関東支部大会. 2011.10.8. 東邦大学薬学部 (習志野).
20. 岡本麻依ら. Src 型チロシンキナーゼ Fyn によりリン酸化される分裂期スピンドル結合蛋白質の探索. 第 55 回日本薬学会関東支部大会. 2011.10.8. 東邦大学薬学部 (習志野).
21. 添田修平ら. v-Src が誘導する chromosomal passenger complex の局在異常による細胞の多核化. 第 55 回日本薬学会関東支部大会. 2011.10.8. 東邦大学薬学部 (習志野).
22. 長谷川仁美ら. 細胞分裂期におけるリン酸化 ATF-2 の局在変化. 第 55 回日本薬学会関東支部大会. 2011.10.8. 東邦大学薬学部 (習志野).
23. 三浦崇仁ら. DNA 複製における Src 型チロシンキナーゼの影響. 第 55 回日本薬学会関

- 東支部大会. 2011.10.8. 東邦大学薬学部 (習志野).
24. 青山和正ら. 核内 c-Abl チロシンキナーゼによるヒストン修飾を介したクロマチン構造変換. 第 84 回日本生化学会大会. 2011.9.23. 国立京都国際会館 (京都).
25. 阿部紘平ら. リソソームにおける Src 活性依存的なチロシンリン酸化タンパク質の検出. 第 84 回日本生化学会大会. 2011.9.23. 国立京都国際会館 (京都).
26. 石橋賢一ら. ヒストン修飾における ErbB4 と Src のシグナルクロストーク. 第 84 回日本生化学会大会. 2011.9.22. 国立京都国際会館 (京都).
27. 福本泰典ら. G2 期 DNA 損傷チェックポイントリカバリーにおける Src 型チロシンキナーゼによる Chk1 制御. 第 84 回日本生化学会大会. 2011.9.22. 国立京都国際会館 (京都).
28. 青山和正ら. c-Abl チロシンキナーゼによるヒストンアセチル化レベルの低下を伴うクロマチン構造変換. 第 5 回日本エピジェネティクス研究会年会. 2011.5.20. KKR ホテル熊本 (熊本).
29. 阿部紘平ら. c-Src のリソソームにおけるチロシンリン酸化基質の探索. 第 131 回日本薬学会年会. 2011.3.30. 静岡.
30. 石橋賢一ら. Heregulin-1/ErbB4 シグナルにおけるクロマチン構造変換を介したクロストーク. 第 131 回日本薬学会年会. 2011.3.30. 静岡.
31. 岡本麻依ら. Src 型チロシンキナーゼ Fyn による分裂期スピンドル制御. 第 131 回日本薬学会年会. 2011.3.30. 静岡.
32. 小幡裕希ら. Src ファミリーキナーゼの小胞輸送を介した細胞膜への輸送: c-Src, Lyn, c-Yes, Fyn の輸送経路の違い. 第 131 回日本薬学会年会. 2011.3.30. 静岡.
33. 久保田 翔ら. Lyn のクロマチンにおけるチロシンリン酸化シグナリングの解析. 第 131 回日本薬学会年会. 2011.3.30. 静岡.
34. 千代理恵子ら. Src 型チロシンキナーゼ Lyn の C-lobe 領域への会合分子の探索. 第 131 回日本薬学会年会. 2011.3.30. 静岡.
35. Obata et al. Trafficking of Src-family tyrosine kinases from the Golgi through transport vesicles. The 50th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology (ASCB) 2010.12.12. Philadelphia, PA, USA.
36. 中山祐治ら. Src 型チロシンキナーゼによる分裂期スピンドル制御. BMB2010 第 83 回日本生化学会大会-第 33 回日本分子生物学会年会合同大会. 2010.12.9. 神戸.
37. Mishima et al. The Hbo1-Brd1/Brpf2 HAT complex is required for erythropoiesis in fetal liver. The 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2010.12.6. Orlando, FL, USA.
38. 津田邦彦ら. 分裂期における Lyn チロシンキナーゼの局在: 脂質修飾の役割. 第 32 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム. 2010.11.30. 富山.
39. 盛永敬郎ら. 接着細胞の浮遊化における膜係留型 Lyn の細胞内局在変化. 第 32 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム. 2010.11.30. 富山.
40. 石橋賢一ら. Heregulin-1 刺激による ErbB4 を介した核形態調節機構. ファーマ・バイオフィォーラム 2010. 2010.10.3. 京都.
41. 岡本 彩ら. タンパク質分泌経路における Src 型チロシンキナーゼ Lyn, c-Src の役割. ファーマ・バイオフィォーラム 2010. 2010.10.2. 京都.
42. 松井優紀ら. 細胞分裂期各ステップにおける Src 型チロシンキナーゼの活性化状態の解析: 新規細胞同調方法の確立. ファーマ・バイオフィォーラム 2010. 2010.10.2. 京都.
43. 久保田 翔ら. Src 型チロシンキナーゼ Lyn の核内基質の探索. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 2010.10.2. 八王子.
44. 千代理恵子ら. Src 型キナーゼ Lyn のゴルジ体からの膜輸送における分子機構~キナーゼドメイン C-lobe 結合蛋白質の探索~. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 2010.10.2. 八王子.
45. 津田邦彦ら. Lyn チロシンキナーゼの分裂期中期から後期における局在の解析. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 2010.10.2. 八王子.
46. 本田拓也ら. v-Src 発現による細胞周期への影響: S 期から G2 期での FACS 解析. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 2010.10.2. 八王子.
47. 森井真理子ら. Src 型チロシンキナーゼ Lyn の DNA 損傷応答への関与. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 2010.10.2. 八王子.
48. 盛永敬郎ら. Src 型チロシンキナーゼ Lyn 会合分子の探索. 第 54 回日本薬学会関東支部大会. 2010.10.2. 八王子.
49. 福本泰典ら. Src 型チロシンキナーゼによる G2/M 期 DNA 損傷応答制御機構の解析. 第 130 回日本薬学会年会. 2010.3.29. 岡山.
50. 石橋賢一ら. ErbB4 による核形態変化と核内チロシンリン酸化. 第 130 回日本薬学会年会. 2010.3.28. 岡山.
51. 久保田 翔ら. 核局在型 Lyn のクロマチン構造変換誘導におけるチロシンリン酸化. 第 32 回 日本分子生物学会年会. 2009.12.11. 横浜.
52. 盛永敬郎ら. ダブルタグ Lyn 安定発現株を用いた Lyn のゴルジ局在化シグナリング機構の解析. 第 32 回 日本分子生物学会年会. 2009.12.11. 横浜.

53. 小幡裕希ら. Src 型キナーゼ Lyn の高次構造変化に依存した細胞内トラフィックの制御機構: キナーゼドメイン C-lobe 領域結合蛋白質の役割. ファーマ・バイオフィオーラム 2009. 2009.11.15. 名古屋.
54. 松井優紀ら. 分裂期での Src 型チロシンキナーゼを介したシグナリングの機能解析. ファーマ・バイオフィオーラム 2009. 2009.11.15. 名古屋.
55. 青山和正ら. DNA ダメージ条件での核内 c-Abl 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 2009. 2009.11.14. 名古屋.
56. 久保田 翔ら. Lyn の核局在によるクロマチンダイナミクスと核内チロシンリン酸化. ファーマ・バイオフィオーラム 2009. 2009.11.14. 名古屋.
57. 青山和正ら. c-Abl の核内チロシンリン酸化によるクロマチン凝縮誘導. 第 82 回日本生化学会大会. 2009.10.24. 神戸.
58. 小幡裕希ら. Src ファミリー Lyn キナーゼのキナーゼ C-lobe 領域への相互作用蛋白質: Lyn のゴルジ体から細胞膜への輸送における役割. 第 82 回日本生化学会大会. 2009.10.23. 神戸.

[図書] (計 2 件)

1. 山口直人. 千葉大学大学院薬学研究院編集. 千葉大学発行. -薬学の世界をのぞく- 千葉学ブックレット 千葉の健康-6. 2010 年 7 月 29 日発行. がん遺伝子と細胞内シグナル伝達. pp.14-15.
2. 中山祐治, 山口直人. 千葉大学大学院薬学研究院編集. 千葉大学発行. -薬学の世界をのぞく- 千葉学ブックレット 千葉の健康-6. 2010 年 7 月 29 日発行. 細胞分裂機構の解明から抗癌剤創薬をめざす. pp.60-61.

[産業財産権]

○出願状況 (計 4 件)

- (1) 名称: Method Of Transfecting Cells With Nucleic Acids Using Acidified Polyethylenimine  
 発明者: Naoto Yamaguchi and Yasunori Fukumoto  
 権利者: National University Corporation Chiba University  
 種類: US Patent Application  
 番号: 出願公開 US-2011-0020927-A1 (Pub. Date: Jan. 27, 2011)  
 出願年月日: 2010 年 4 月 1 日  
 国内外の別: 外国

- (2) 名称: 酸性化ポリエチレンイミンを用いる細胞への核酸導入方法  
 発明者: 山口直人, 福本泰典  
 権利者: 国立大学法人千葉大学  
 種類: 特許出願  
 番号: 特開 2011-24493 号 (公開日 2011 年 2 月 10 日)  
 出願年月日: 2009 年 7 月 27 日  
 国内外の別: 国内

- (3) 名称: 成長因子に誘発されるユークロマチン化(euchromatinization)に必要な、SRC-ファミリーチロシンキナーゼの核局在  
 発明者: 山口直人  
 権利者: 国立大学法人 千葉大学  
 種類: 特許出願  
 番号: 特開 2010-193883 号  
 出願年月日: 平成 22 年 2 月 17 日  
 国内外の別: 国内

- (4) 名称: NUCLEAR LOCALIZATION OF SRC-FAMILY TYROSINE KINASES IS REQUIRED FOR GROWTH FACTOR INDUCED EUCHROMATINIZATION  
 発明者: Naoto Yamaguchi  
 権利者: National University Corporation Chiba University  
 種類: US Patent Application  
 番号: 出願公開 US-2010-0209924-A1 (Pub. Date: Aug. 19, 2010)  
 出願年月日: 平成 21 年 2 月 19 日  
 国内外の別: 外国

[その他]

ホームページ等

<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・准教授  
 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