

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 3 月 31 日現在

機関番号：34504

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2009 ~ 2011

課題番号：21570180

研究課題名(和文)：細胞増殖と癌化抑制における転写因子 E2F による細胞運命決定機構の解析

研究課題名(英文)：Cell fate decision mechanism by the transcription factor E2F in cell growth and tumor suppression

研究代表者：

大谷 清 (OHTANI KIYOSHI)

関西学院大学・理工学部・教授

研究者番号：30201974

研究成果の概要(和文)：癌抑制遺伝子産物 pRB の標的である転写因子 E2F による細胞増殖と癌化抑制の仕分け機構を解析した。癌性変化の代表である pRB の機能欠損により活性化された E2F で特異的に活性化される新規標的遺伝子を 5 個同定した。これらは細胞死を誘導する p53 経路に関わるものが多かった。pRB の制御を外れた E2F による癌抑制遺伝子の活性化は、増殖刺激で活性化され、細胞生存を促す PI3 キナーゼ経路に抑制されないことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the molecular mechanism of control of cell growth and tumor suppression mediated by the transcription factor E2F, the main target of the tumor suppressor pRB. We identified 5 novel genes, which are specifically activated by E2F induced by loss of pRB function, a representative oncogenic change. Many of these gene products are involved in the p53 pathway, which induces cell death. PI3 kinase pathway did not suppress activation of tumor suppressor genes by E2F induced by loss of pRB function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・分子生物学

キーワード：細胞増殖・癌化抑制・細胞運命・転写因子・アポトーシス・E2F・PI3 キナーゼ・microRNA

1. 研究開始当初の背景

転写因子 E2F は、代表的な癌抑制遺伝子産物 pRB の主な標的である。E2F は、増殖刺激による pRB の不活性化によって活性化され、細胞増殖に関連した遺伝子発現を誘導することにより、細胞増殖に必須の役割を担っている(Wu, Nature, 2001)。一方 E2F は、アポトーシス(計画された細胞死)に関連した遺伝子の発現も制御し(Muller, Genes Dev,

2001)、RB 遺伝子欠損などの癌性変化に際してアポトーシスを誘導し、癌化の抑制にも重要な役割を担っている(Sherr, Genes & Dev, 1998)。E2F が如何にして細胞増殖とアポトーシスとの相反する細胞の運命を決定し、細胞増殖と癌化抑制を仕分けているのか、具体的な機構は明らかにされていない。増殖刺激は、増殖関連遺伝子だけでなくアポトーシスに関連した遺伝子の発現も促進する作用が

ある。増殖刺激がアポトーシスを誘導せずに細胞増殖を誘導する機構の一つとして、増殖刺激によって活性化されたPI3キナーゼ経路がアポトーシスを抑制することが知られている。事実、PI3キナーゼ経路がアポトーシスに関連したE2F標的遺伝子のmRNA発現を抑制することが報告されている(Hallstrom, Cancer Cell, 2008)。しかし、このmRNA発現抑制がE2Fによる転写活性化の抑制によるのか、あるいはmRNAレベルでの分解の亢進によるのかは明らかにされていない。一方我々は、癌性変化が生じた際に発現誘導され、アポトーシス誘導に関わるp53を活性化する癌抑制遺伝子ARFが、増殖刺激によって生理的に活性化されたE2Fには活性化されず、pRBの機能欠損によってpRBの制御を外れて活性化されたE2Fにより特異的に活性化されることを報告している(Komori, EMBO J, 2005)。このことは、増殖刺激によるpRBの生理的な不活性化は感知せず、癌性変化の代表であるpRBの機能欠損を特異的に感知する、E2Fによる特異的な転写制御機構が癌化抑制に重要であることを示唆している。転写レベルにおけるこの特異的な制御機構をPI3キナーゼ経路が抑制するか否かは明らかにされていない。また、pRBの制御を外れたE2FはARF遺伝子に依存せずにアポトーシスを誘導できるため、ARF遺伝子と同様にpRBの制御を外れたE2Fによって特異的に活性化される、他のアポトーシス関連標的遺伝子が存在すると予想される。以上から、pRBの制御を外れたE2Fによって特異的に活性化される新規アポトーシス関連遺伝子とその制御機構、さらにPI3キナーゼ経路との関連を明らかにすることにより、E2Fによる細胞増殖と癌化抑制の仕分け機構を知ることが出来ると考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、細胞増殖と癌化抑制におけるE2Fによる細胞運命決定機構を明らかにするために、pRBの制御を外れたE2Fによって特異的に活性化される新規アポトーシス関連標的遺伝子の同定とその制御機構およびPI3キナーゼ経路との関連を明らかにすることを目標とする。そのために、以下の4項目を目的とする。

(1) 増殖刺激はアポトーシス関連遺伝子の発現も誘導すると一般的には考えられている。増殖刺激には反応せず、pRBの制御を外れたE2Fによって特異的に活性化されるアポトーシス関連遺伝子は、我々が同定したARF遺伝子以外に報告されていない。そこで、ARF遺伝子と同様の制御を受ける新規アポトーシス関連遺伝子を同定する。

(2) PI3キナーゼ経路によるアポトーシス関連遺伝子のmRNAレベルでの発現抑制が、E2Fによるアポトーシス関連遺伝子の転写活性化の抑制による可能性を検討する。そのためにARF遺伝子と(1)で同定されるアポトーシス関連遺伝子のE2Fによる活性化がPI3キナーゼ経路によって抑制されるか否かを検討する。抑制される場合には、その機序を明らかにする。

(3) PI3キナーゼ経路によるアポトーシス関連遺伝子mRNAの発現抑制が、mRNAの分解の促進による可能性を検討する。その為にまずARF遺伝子と1)で同定されるアポトーシス関連遺伝子のmRNAレベルでの発現がPI3キナーゼ経路によって抑制されるか否かを明らかにする。抑制される場合には、そのmRNAの半減期を休止期とPI3キナーゼ経路を活性化した時とで比較する。PI3キナーゼ経路によってmRNAの分解が促進される場合には、その機序を明らかにする。

(4) PI3キナーゼ経路によってE2Fによるアポトーシス関連遺伝子の転写活性化が抑制されない場合には、E2Fによる転写制御自身に増殖刺激による活性化と制御を外れた活性化とを識別する機構があると考えられる。この機構は癌化抑制に重要と考えられるので、その制御機構を探る。その為に、その制御に関わるプロモーターの構成および生理的に活性化されたE2F分子と制御を外れたE2F分子の生化学的な違いを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 増殖刺激によって活性化されたE2Fには反応せず、pRBの制御を外れたE2Fによって特異的に活性化される新規アポトーシス関連遺伝子の検索

正常な増殖刺激によって生理的に活性化されたE2FとpRBの制御を外れたE2Fによって発現誘導される遺伝子を比較し、制御を外れたE2Fによってのみ発現誘導されるアポトーシス関連標的遺伝子を同定する。その為に、血清飢餓により休止期に同調した正常ヒト線維芽細胞を用いて、正常な増殖刺激である血清刺激によって発現誘導される遺伝子とpRBの制御を外れたE2F活性を生じるE2Fの過剰発現またはアデノウイルスE1aによる強制的なpRBの不活性化により発現誘導される遺伝子をDNAマイクロアレイにより検索する。両者を比較することにより、増殖刺激によって誘導されず、pRBの制御を外れたE2Fによって特異的に活性化されるアポトーシ

ス関連遺伝子を同定する。同定された遺伝子が本当にその様な挙動を示すかどうかを RT-PCR により確認する。

またレポーターアッセイにより、癌抑制遺伝子 *TAp73* が制御を外れた E2F によって特異的に活性化されることが示唆されているので、それを検証する。

次に、新たに同定された遺伝子の E2F によるアポトーシス誘導における役割を検討する。その為に、ヒト正常線維芽細胞を用いて、*TAp73* 遺伝子および新たに同定された遺伝子の shRNA によるノックダウンが E2F1 の過剰発現によるアポトーシスを抑制するかどうかを検討する。

(2) PI3 キナーゼ経路が転写レベルで E2F による活性化を抑制する可能性の検討

PI3 キナーゼ経路によるアポトーシス関連遺伝子の mRNA レベルでの発現抑制が E2F による転写活性化の抑制によるのか否かを明らかにする。我々は、*ARF* 遺伝子が pRB の制御を外れた E2F によって特異的に活性化されることを明らかにしている。そこで、*ARF* 遺伝子のプロモーターを用いて PI3 キナーゼ経路が制御を外れた E2F による転写活性化を抑制するかどうかを調べる。そのために、ヒト正常線維芽細胞を用いたレポーターアッセイにより、血清刺激および PI3 キナーゼ経路の主なエフェクターである Akt の活性化型の発現が、E2F1 の過剰発現による ARF プロモーターの活性化を抑制するかどうかを調べる。また、血清存在下に PI3 キナーゼ経路の特異的な阻害剤 LY294002 が ARF プロモーターを活性化 (脱抑制) するかどうかを検討する。また、1) で同定した新規アポトーシス関連遺伝子に関して、同様の検討を行う。

PI3 キナーゼ経路が転写レベルで E2F による活性化を抑制していることが分かれば、その機序を検討する。PI3 キナーゼ自身またはその下流の Akt によるリン酸化が関与している可能性が考えられるので、E2F 分子のリン酸化の変化を検討する。また、E2F のリン酸化部位の変異体を用いて、そのリン酸化の部位を同定し、その役割を検討する。

(3) PI3 キナーゼ経路がアポトーシス関連 E2F 標的遺伝子の mRNA の分解を促進する可能性の検討

PI3 キナーゼ経路によるアポトーシス関連 E2F 標的遺伝子の mRNA の発現抑制が、mRNA の分解の促進である可能性を検討する。ヒト正常線維芽細胞を用いて、まず

ARF 遺伝子および1) で同定した新規アポトーシス関連遺伝子の mRNA レベルでの発現が PI3 キナーゼ経路の活性化 (血清刺激および Akt の活性化型の発現) によって抑制されるか否かを検討する。抑制が認められたならば、血清存在下 (PI3 キナーゼ経路活性化状態) および血清飢餓状態において、その遺伝子の mRNA の半減期を測定する。血清存在下と非存在下で半減期に差が認められれば、それが PI3 キナーゼ経路による作用であるかどうかを PI3 キナーゼ経路の特異的な阻害剤および活性化型 Akt を用いて検討する。

PI3 キナーゼ経路によるアポトーシス関連遺伝子の mRNA の発現抑制が、mRNA の分解の促進であれば、その機序を検討する。mRNA の分解促進には microRNA (miRNA) が関与している可能性が考えられる。そこで、PI3 キナーゼ経路によって発現の変化する miRNA をマイクロアレイにより検索する。PI3 キナーゼ経路によって発現の亢進する miRNA が同定されれば、それが本当に PI3 キナーゼ経路によるアポトーシス関連遺伝子の mRNA の発現抑制に関与しているかどうかを確認する。その為に、標的遺伝子の 3'UTR を用いたレポーターアッセイにより発現抑制が認められるか、またその miRNA の発現をノックダウンし、PI3 キナーゼ経路によるアポトーシス関連遺伝子の mRNA の発現抑制が解消されるかどうかを検討する。

(4) 増殖刺激によって活性化された E2F には反応せず、pRB の制御を外れた E2F によって特異的に活性化される遺伝子の E2F による制御機構の探索

pRB の制御を外れた E2F によって特異的に活性化される ARF プロモーターは、典型的な E2F 結合配列をもっている。しかし、ARF プロモーターの E2F 反応性にはこの配列は全く貢献しておらず、GC の繰り返し配列からなる別の配列が重要であることを我々は見出している (Komori, EMBO J, 2005)。従って、この特異な制御機構には、E2F 結合配列とプロモーター全体の構成の両者が重要であると予想される。そこで、この特異な制御に関わる E2F 反応性エレメントをさらに同定し、コンセンサス配列を導く。また、これらのプロモーターと典型的な標的遺伝子のプロモーターを用いて、どの様な構成が必要であるのかを比較検討する。

pRB の制御を外れた E2F に対する反応性

エレメントの配列が典型的な E2F 反応性エレメントの配列と異なることから、pRB の制御を外れた E2F は生理的に活性化された E2F と生化学的に異なる可能性が考えられる。そこで両者の修飾の差を検討する。また、その修飾を受ける部位を同定し、その変異体を作成して、その修飾が本当に関与しているかどうかを検討する。

4. 研究成果

(1) 増殖刺激によって活性化された E2F には反応せず、pRB の制御を外れた E2F によって特異的に活性化される新規アポトーシス関連遺伝子の検索

癌化抑制に重要な新たな E2F 標的遺伝子を同定するために、癌抑制遺伝子産物 pRB の制御を外れた E2F が特異的に発現誘導するアポトーシス関連遺伝子を DNA マイクロアレイで検索した。そのために、ヒト正常線維芽細胞 HFF を用いて、生理的に E2F を活性化する血清刺激で発現誘導される遺伝子を検索した。また、pRB の制御を外れた E2F によって発現誘導される遺伝子を同定するために、pRB の制御を外れた E2F 活性を生じる E2F1 の過剰発現またはアデノウイルス E1a による強制的な pRB の不活性化で共通して発現誘導される遺伝子を検索した。pRB の制御を外れた E2F によって発現誘導される遺伝子から増殖刺激で活性化された生理的な E2F で発現誘導される遺伝子を差し引くことにより、制御を外れた E2F で特異的に発現誘導される遺伝子が約 730 個同定された。これらの中から癌化抑制に関わると予想される遺伝子を 12 個選び出し解析した。

これらの遺伝子が本当に pRB の制御を外れた E2F によって特異的に発現誘導されるか否かを RT-PCR によって確認したところ、12 個中 7 個の遺伝子が pRB の制御を外れた E2F によって特異的に発現誘導された。E2F によるこれらの遺伝子の制御が E2F による直接の作用であるか否かを検討するために、エストロゲン受容体と E2F1 の融合タンパク質 (ER-E2F1) とタンパク質合成阻害剤を用いて、制御を外れた E2F による活性化にタンパク質合成が必要であるか否かを検討した。その結果、7 個中 5 個の遺伝子が E2F の直接の標的遺伝子であった。以上から、pRB の制御を外れた E2F によって特異的に活性化される新規標的遺伝子が 5 個 (*Bim*, *Rassf1*, *JMY*, *RBM38*, *ABTB1*) 同定された。これらの遺伝子は、細胞死を誘導する p53 経路に関わるものが多かった。

同様にして *TAp73* 遺伝子を検討したところ、*TAp73* 遺伝子も pRB の制御を外れた E2F によって特異的に活性化される遺伝子であることが確認された。ヒト正常線維芽細胞を用いて、shRNA による *TAp73* 遺伝子発

現のノックダウンが E2F1 の過剰発現によるアポトーシスを抑制するかどうかを検討した。予想に反して *TAp73* 遺伝子発現のノックダウン単独でアポトーシスを促進した。*TAp73* 遺伝子は細胞生存を促す dNp73 フォームを発現することや、*TAp73* は *dNp73* 遺伝子を活性化することが知られているため、*TAp73* 遺伝子の作用は複雑であり今後さらなる検討が必要と考えられた。

(2) PI3 キナーゼ経路が転写レベルで E2F による活性化を抑制する可能性の検討

PI3 キナーゼ経路が転写レベルで E2F による活性化を抑制するか否かを検討するために、まず E2F による癌抑制遺伝子 *ARF* の活性化に及ぼす PI3 キナーゼ経路の影響を検討した。ヒト正常線維芽細胞を用いて検討したところ、PI3 キナーゼ経路を活性化する血清刺激も PI3 キナーゼ経路のエフェクターである Akt キナーゼの活性型の導入も、E2F1 の過剰発現による *ARF* 遺伝子の発現誘導を抑制しなかった。また PI3 キナーゼ経路の阻害剤は、血清刺激後の *ARF* 遺伝子の発現を増強 (脱抑制) しなかった。*ARF* プロモーターを用いて同様の検討を行ったところ、E2F1 の過剰発現による *ARF* プロモーターの活性化も、PI3 キナーゼ経路の影響を受けなかった。従って、pRB の制御を外れた E2F による *ARF* 遺伝子の活性化は、PI3 キナーゼ経路の影響を受けないと考えられた。

次に、新たに同定した制御を外れた E2F の新規標的遺伝子の発現に及ぼす PI3 キナーゼ経路の影響を検討した。そのために、同定した遺伝子の中で最も反応性の高かった *Bim* 遺伝子に注目した。同様にヒト正常線維芽細胞を用いて検討したところ、*Bim* 遺伝子の mRNA レベルでの発現は、血清刺激および Akt の活性型の導入により明らかに抑制された。また、PI3 キナーゼ経路の阻害剤により増加した。従って、PI3 キナーゼ経路は *Bim* 遺伝子の発現を抑制することが明らかとなった。この mRNA レベルでの抑制が、E2F による転写レベルでの抑制か、あるいは mRNA の不安定化によるものかを検討した。そのために、*Bim* プロモーターをクローニングし、レポーターアッセイにより E2F による *Bim* プロモーターの活性化を PI3 キナーゼ経路が抑制するか否かを検討した。その結果、血清刺激および Akt の活性型の導入ともに、E2F による *Bim* プロモーターの活性化を全く抑制しなかった。また、PI3 キナーゼ経路の阻害剤は、*Bim* プロモーターの活性を増強 (脱抑制) しなかった。従って、PI3 キナーゼ経路は、E2F による *Bim* 遺伝子の転写活性化を抑制しないと考えられた。以上から、PI3 キナーゼ経路は、pRB の制御を外れた E2F による癌抑制に関わる遺伝子の転写

活性化を抑制しないことが強く示唆された。

(3) PI3 キナーゼ経路がアポトーシス関連 E2F 標的遺伝子の mRNA の分解を促進する可能性の検討

pRB の制御を外れた E2F による *Bim* 遺伝子の発現は PI3 キナーゼ経路によって抑制されたが、pRB の制御を外れた E2F による *Bim* プロモーターの活性化は PI3 キナーゼ経路によって抑制されなかった。従って、PI3 キナーゼ経路を介した *Bim* 遺伝子の発現の抑制は、転写レベルではなく、mRNA の不安定化を介して行われている可能性が示唆された。PI3 キナーゼ経路を介した *Bim* mRNA の不安定化に microRNA (miRNA) が関与している可能性を考え、その標的とされる *Bim* mRNA の 3' UTR に対する PI3 キナーゼ経路の影響を検討した。そのために、*Bim* mRNA の 3' UTR をクローニングし、ルンフェラーゼ遺伝子の下流に接続したレポータープラスミドを作製し、PI3 キナーゼ経路がその発現を抑制するか否かを検討した。その結果、*Bim* 3' UTR を順方向に接続したレポーターは陰性コントロールの逆方向に接続したレポーターに比べ、Akt の活性型の導入により明らかな活性の低下が認められた。従って、PI3 キナーゼ経路を介して発現誘導された miRNA が *Bim* mRNA を不安定化している可能性が示唆された。そこで、PI3 キナーゼ経路を介して発現誘導される miRNA をマイクロアレイを用いて検索した。ヒト正常線維芽細胞を用いて、血清刺激によって発現が増強され、PI3 キナーゼ経路阻害剤によって発現が抑制される遺伝子を検索したところ、45 個の miRNA が同定された。これらのうち *Bim* 3' UTR に作用する可能性のある miRNA が 5 個同定された。これらの miRNA が実際に PI3 キナーゼ経路による *Bim* mRNA の不安定化に関与しているか否かを現在検討中である。

(4) 増殖刺激によって活性化された E2F には反応せず、pRB の制御を外れた E2F によって特異的に活性化される遺伝子の E2F による制御機構の探索

ARF プロモーターの E2F 反応性エレメントを詳細に解析したところ、既に同定していた E2F 反応性エレメントに加え、新たな反応性エレメントを同定した。これらを比較検討したところ、Sp1 結合配列+GC 連続配列という共通性が認められた。そこで、このような配列を人工的に合成して検討したところ、pRB の制御を外れた E2F に対して特異的に反応した。従って、pRB の制御を外れた E2F に特異的に反応する E2F 反応性エレメントのコンセンサスとして、Sp1 結合配列

+GC 連続配列が同定された。

ウェスタンブロット法を用いて、細胞増殖を促進する生理的な E2F1 とアポトーシスを誘導する RB の制御を外れた E2F1 の生化学的な差を検索した。その結果、E2F1 は 4 本のバンドとして検出され、これら 4 本のバンドは脱リン酸化処理により、一番泳動度の速い 1 本のバンドに収束した。増殖刺激によって誘導された E2F1 は、最も泳動度の遅いバンドが大半であった。従って、生理的に活性化された E2F1 は高度にリン酸化されていることが明らかとなった。E2F1 の過剰発現または RB を強制的に不活性化するアデノウイルス E1a によって RB の制御を外れた E2F1 活性を生じさせると、両者に共通して低リン酸化型の E2F1 が増加した。従って、RB の制御を外れた E2F1 は低リン酸化状態であることが示唆された。両者でリン酸化の異なるアミノ酸を同定するために、E2F1 のリン酸化を受けうるアミノ酸を受けないアミノ酸に置換した変異体を作製し、細胞に発現させて高リン酸化状態にならないアミノ酸変異を検索した。23 カ所のアミノ酸について順次検討したところ、1 カ所のアミノ酸変異で低リン酸化状態にシフトした。従って、このアミノ酸のリン酸化の有無が、pRB の制御を外れた E2F1 と生理的な E2F1 の質的な違いの 1 つである可能性が示唆された。

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 3 件)

1. Ma, T., Yamada, S., Ichwan, S., Iseki, S., Ohtani, K., Otsu, M., Ikeda, M.A.: Inability of p53-reactivating compounds Nutlin-3 and RITA to overcome p53 resistance in tumor cells deficient in p53Ser46 phosphorylation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012, in press 査読有り
2. Ohno, Y., Yasunaga, S., Ohtsubo, M., Mori, S., Tsumura, M., Okada, S., Ohta, T., Ohtani, K., Kobayashi, M., and Takihara, Y.: Hoxb4 transduction down-regulates Geminin protein, providing hematopoietic stem and progenitor cells with proliferation potential. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107, 21529-21534, 2010. 査読有り
3. Ozono, E., Komori, H., Iwanaga, R., Ikeda, M.A., Iseki, S., and Ohtani, K.: E2F-like elements in p27^{Kip1} promoter specifically sense deregulated E2F activity. *Genes Cells*, 14, 89-99, 2009. 査読有り

〔学会発表〕 (計 14 件)

1. Kitamura, H.: Identification of novel target genes that are specifically activated by deregulated E2F. 第34回 日本分子生物学会年会、2011年12月14日、横浜
2. Onishi, R.: The tumor suppressor ARF gene specifically senses deregulated E2F activity through multiple atypical E2F-responsive elements. 第 34 回 日本分子生物学会年会、2011 年 12 月 14 日、横浜
3. Ozono, E.: Cancer cell lines, but not normal growing fibroblasts, harbor deregulated E2F activity that activates the tumor suppressor TAp73 gene. 7th NCRI Cancer Conference, 2011. 11. 8, Liverpool, UK
4. Ozono, E.: Identification of novel genes that are specifically activated by deregulated E2F. 第 70 回 日本癌学会学術総会、2011 年 10 月 4 日、名古屋
5. Ozono, E.: RB1-deficient cancer cells specifically harbor deregulated E2F activity that activates the tumor suppressor p73 gene. 第 63 回 日本細胞生物学会大会、2011 年 6 月 28 日、札幌
6. Kurahashi, Y.: Activation of the CDK7 gene by the oncogene product Tax of HTLV-I. 第 33 回 日本分子生物学会年会、2010 年 12 月 9 日、神戸
7. Konishi, T.: Identification of a histone methyltransferase gene as a new target for the *trans*-activator protein Tax of HTLV-I. 第 33 回 日本分子生物学会年会、2010年12月9日、神戸
8. Kugawa, K.: Identification new E2F target genes specifically activated by loss of pRB function. 第33回 日本分子生物学会年会、2010年12月8日、神戸
9. Ma, T.: Effect of Nutlin-3 on p53 resistance in tumor cells lacking the ability to phosphorylate Ser46 on p53. 第33回 日本分子生物学会年会、2010年12月8日、神戸
10. Ozono, E.: Cancer cell lines, but not normal cells, harbor deregulated E2F activity that activates the tumor suppressor *p73* gene. 第 33 回 日本分子生物学会年会、2010 年 12 月 8 日、神戸
11. Ozono, E.: Cancer cell lines, but not normal cells, harbor deregulated E2F activity that activates tumor suppressor genes. 第 69 回 日本癌学会総会、2010 年 9 月 23 日、大阪
12. Ozono, E.: *RB*-deficient cancer cells have deregulated E2F activity that activates tumor suppressor genes. 第32回日本分子生物学会年会、2009年12月10日、横浜
13. Ohtani, K.: Cell type-specific effect of HTLV-I Tax. 第 68 回日本癌学会総会、2009 年 10 月 2 日、横浜

14. Ozono, E.: The tumor suppressor p73 gene is preferentially activated by deregulated E2F. 第68回日本癌学会総会、2009年10月1日、横浜

〔図書〕 (計 2 件)

1. Ichwan, S., Bakhtiar, MT., Ohtani, K. and Ikeda, MA.: Therapeutic Targeting of p53-mediated Apoptosis Pathway in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Current Progress and Challenges. in “Tumor Suppressor Genes”, Yue Cheng ed., InTech Open Access Publisher, pp129-144, 2012. 総ページ数 16
2. 大谷清、大園瑛子：染色体DNAの複製と安定性を司るRB/E2F. 蛋白質・核酸・酵素, 54, 327-333, 2009. 総ページ数 7

〔その他〕

ホームページ等

<http://sci-tech.ksc.kwansei.ac.jp/~ohtani/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大谷 清 (OHTANI KIYOSHI)

関西学院大学・理工学部・教授

研究者番号：30201974