

## 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 5 月 4 日現在

機関番号：32403

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22570004

研究課題名（和文） ゲノム安定化領域のエピジェネティクス

研究課題名（英文） Epigenetics on genome stabilizing region

研究代表者

日比野 康英 (HIBINO YASUHIDE)

城西大学・薬学部・教授

研究者番号：10189805

研究成果の概要（和文）：

我々は、核マトリックスがゲノム機能を支える基盤として、遺伝子の発現など生命現象の機能発現と密接に関連しているとの仮説を証明するために、各遺伝子に配置されたMAR/SAR（matrix/scaffold attachment region）領域のエピジェネティック解析を行った。本研究結果から、核マトリックスタンパク質とMARおよび遺伝子プロモーター領域との相互作用が、酸化ストレス刺激による*Mdr1b*遺伝子発現に対して変動すること、さらにmatrin 3の発現が遺伝子発現に重要な役割を果たすことが明らかとなり、核マトリックスタンパク質とエピジェネティックに修飾されたMARとの相互作用により転写調節が行われることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

First, we examined the location of putative MARs on the *Mdr1b* gene containing 10 kb upstream and downstream regions from the transcriptional start site and end of the gene using the genomatrix program for MARfinder and SMARTest. Seven MARs (MAR -1 to -7; from upstream to downstream of the gene (All MARs were located in intron.)) were identified on the rat *Mdr1b* gene. An advanced bend structure was confirmed at MAR-2 and MAR-5. Matrix binding assay showed that all MARs existed in the matrix-associated fraction. Moreover, MARs were not affected in population by hydrogen peroxide treatment.

In the second study, we showed that the interaction of transcription factor, NF- $\kappa$ B and MAR binding protein, matrin 3 increased by oxidative stress, and matrin 3 associated with the NF- $\kappa$ B binding site of *Mdr1b* gene, and suggest that NF- $\kappa$ B and matrin 3 complex were mediated for *Mdr1b* gene expression with the NF- $\kappa$ B binding site of *Mdr1b* gene.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：分子生物学

科研費の分科・細目：

キーワード：エピジェネティクス、クロマチン、ヒストン、核マトリックス、酸化ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

細胞核を構成する主要な構造体である染色体は、核基質 (nuclear matrix) に浮遊しているのではなく、染色体 DNA に内在する matrix/scaffold attachment region (MAR/SAR) を介して、核骨格と呼ばれる核基質の網状構造を作る蛋白質群の一種である足場蛋白質 (nuclear scaffold) と結合して保持され、細胞核内で chromosome territory を形成する。

base unpairing region あるいは bend 構造を共通構造とする MAR/SAR は、およそ 100 k 塩基対に1ヶ所の頻度で分布すると考えられることから、 $3 \times 10^9$  塩基対の染色体 DNA 全体で約 3 万ヶ所存在することになる。その全てが核基質と結合すると仮定すれば、核骨格も染色体に沿って複雑に入り組んだ網目として個々の染色体を分離し、安定に保持することが重要な役割の一つになる。一方、プロモーターの近位に存在する MAR/SAR は、転写を活性化するとされ、さらに MAR/SAR のメチル化・脱メチル化によるクロマチンのリモデリングが転写の調節に大きく影響することから、全ての染色体の MAR/SAR と結合する可能性がある足場蛋白質は、遺伝情報を保存する極めて静的な役割のほかに、情報の維持あるいは利用の過程にも重要な役割を果たしていると予想される。

以上の考察から、私共は平成 20 年度までの基盤研究において足場蛋白質の機能について分子レベルでの情報を得るために、ラット細胞核の核骨格画分から MAR/SAR との結合を指標に 130 kDa の蛋白質の cDNA をクローン化してその性質を詳細に解析した (Hibino *et al.* 2006, Hibino *et al.* 2007)。

我々は、galectin-3 遺伝子の発現系を用いて、プロモーター領域の転写複合体が、P130/MAT3 を含む遠位の MAR/SAR 複合体と相互作用してその発現が調節されることを明らかにし、MAR/SAR と核基質足場蛋白質との相互作用が遺伝子発現調節に重要であることを証明した (Li *et al.* 2006)。

我々は同時に、The Human Genome Database (GDB) のゲノム情報にもとづいて、*in silico* の手法でゲノム上の MAR/SAR 領域を推定してきた。現在までに、薬物代謝、薬物排泄ポンプ、細胞周期、酸化ストレス応答等に関与する遺伝子群について、推定した MAR/SAR を実験的に同定し、これまでのところ例外なく MAR/SAR 領域が遺伝子上流、下流、あるいはイントロンに配置されていることを明らかにした。即ち、この

結果は、各遺伝子固有の MAR/SAR がある法則性のもとでゲノムに配置されることを示唆し、同時にこのプログラムの信頼性を証明することになった (Kudo *et al.* 2007, Usui *et al.* 2007, Toyama *et al.* 2007, Toyama *et al.* 2007)。

従って、核マトリックスの構造的支持基盤としてのゲノム上の MAR/SAR を同定することは、ポストゲノムプロジェクトとして意義あるものと考えられ、今後もこの方法に基づいてヒト遺伝子のゲノム安定化領域の同定を進める意義がある。

ところで、ゲノム情報だけでは規定できないエピジェネティックな制御が、転写制御、染色体領域形成において、さらには発癌などの疾患発症リスクマーカーとしてその価値が報告されている。「細胞多様性を創り出し、これを維持するシステム」と定義されるエピジェネティクスは、体細胞分裂に際しては忠実に複製される目印として、一方で受精卵から各組織が形成される過程では、この修飾にダイナミックな変化が要求される。この概念は、我々が注目する核マトリックスの機能が遺伝情報を保存する極めて静的な役割のほかに、情報の維持あるいは利用の過程にも重要な役割を果たす足場蛋白質と MAR/SAR との相互作用において、動的な機能制御法として考慮すべき概念である。

これまでに、MAR/SAR のメチル化・脱メチル化によるクロマチンのリモデリングが転写の活性化に大きく影響すること、また前述したように、我々は細胞内で MAR/SAR 領域のメチル化を人為的に変化させると、DNA のメチル化に伴って P130/MAT3 との結合能が低下し、逆に核蛋白質であるメチル DNA 結合蛋白質 MeCP2 との親和性が上昇する結果を得ている (Hibino *et al.* 1998)。すなわち、足場蛋白質との相互作用は、ゲノム DNA のメチル化によるエピジェネティックな制御のもとで機能が調節されている可能性が考えられるものの、MAR/SAR を構成するクロマチン領域のヒストン修飾などのエピジェネティックな制御に関する情報は全く得られていない。

我々は、核マトリックスがゲノム機能を支える基盤として、遺伝子の発現、すなわち生命現象の機能発現と密接に関連しているとの仮説を証明するために、各遺伝子に配置された MAR/SAR 領域のエピジェネティック解析を通して“細胞核のダイナミクス”を展開することが重要であると考えた。本研究計画は、これまでに構築した *in silico* の手法で遺伝子の安定化 (発現調節) 領域 (MAR/SAR) を

同定し、この領域のエピジェネティック解析を通して“ゲノム構造研究”といえる。さらに、この修飾を受けたMAR/SARと相互作用する核基質足場蛋白質の機能解析を通して細胞核の機能を解明する“細胞核のダイナミズム研究”が融合したプロジェクトと考えて、この分野に申請することにした。

## 2. 研究の目的

核マトリックスがゲノム機能を支える基盤として、遺伝子の発現、すなわち生命現象の機能発現と密接に関連しているとの仮説を証明するために、各遺伝子に配置されたMAR/SAR領域のエピジェネティック解析を実施する。本研究計画は、これまでに確立した *in silico* の手法により種々の遺伝子の安定化（発現調節）領域（MAR/SAR）を同定するとともに、この領域のエピジェネティック解析を通して“ゲノム構造研究”を推進して、エピジェネティック修飾を受けたMAR/SARと相互作用する核基質足場蛋白質の機能解析を通して細胞核の機能を解明する。

## 3. 研究の方法

### 平成22年度

- I. ヒトゲノム DNA 配列中の MAR/SAR の同定
- II. MAR/SAR 配列の同定とその構造解析
- III. MAR/SAR 領域のメチル化の解析
- IV. 酸化ストレス状態下の P-糖蛋白質遺伝子 MAR/SAR 領域のメチル化度の解析

### 平成 23 年度

- I. ヒトゲノム DNA 配列中の MAR/SAR 領域の同定
- II. MAR/SAR 領域のクロマチンヒストン修飾の解析
  - a. 抗matrin 3抗体を用いたクロマチン免疫沈降 (ChIP) 物中のヒストン修飾
  - b. 抗MeCP3 (メチル化DNA結合蛋白質) 抗体を用いたクロマチン免疫沈降 (ChIP) 物中のヒストン修飾

### 平成 24 年度

- P-糖蛋白質遺伝子 MAR/SAR 領域クロマチンのエピジェネティック解析

## 4. 研究成果

ラット *Mdr1b* 遺伝子とその上流および下流領域をそれぞれ 10 kb を含む領域に推定される MAR を、MARFinder と SMARTest を用いて検索した結果、7 つの MAR がイントロン領域にのみ推定された。推定されたこれら MAR に対して、湾曲構造の有無を検討した結果、MAR-2 および

MAR-5 で湾曲構造の存在が示唆された。推定された MAR の細胞核での局在性は、すべての MAR が核マトリックス画分に存在し、その局在様式は過酸化水素処理によって影響を受けないことが明らかとなった。

一方、*Mdr1b* 遺伝子のプロモーター領域に存在する NF- $\kappa$ B 結合領域および exon、intron は、過酸化水素処理により loop-DNA 画分から核マトリックス画分に局在が変化した。過酸化水素処理による酸化ストレス刺激に伴って、*Mdr1b* mRNA は 4 時間から発現が増加し、6 時間後に最大に達しその後速やかに減少した。P-gp は、4 時間後に顕著な発現が認められ、12 時間で最大となり、24 時間後においても維持されていた。推定された MAR と matrin 3 との相互作用は、MAR-1、MAR-2、MAR-4 で過酸化水素処理による転写活性化に依存して増加した。同様に、SMAR1 とは過酸化水素処理 30 分後において MAR-2、MAR-4 で減弱し、MeCP2 とは MAR-2 で減弱した。topoisomerase *Iib* とは、過酸化水素処理 30 分後において MAR-2、MAR-4 で増強し、hnRNP U/SAF-A とは、MAR-1、MAR-2、MAR-7 で増強した。また、*Mdr1b* 遺伝子の NF- $\kappa$ B 結合領域との相互作用は、過酸化水素処理 30 分後に NF- $\kappa$ B、matrin 3、Topo *Iib*、hnRNP U、AcH3K9 で増大した。さらに、matrin 3 の発現抑制は、過酸化水素処理による P-gp の発現誘導を顕著に抑制した。

細胞核の構造的支持基盤である核マトリックスは、核内のクロマチンの保持だけでなく、染色体 DNA の非コード領域に内在する MAR と結合して DNA を保持し、コードされている遺伝子をクロマチンループ内の転写制御領域の近傍に配置させることにより転写制御に密接に関与していると考えている。今回、我々は転写活性化遺伝子において、matrin 3 および他の核マトリックスタンパク質とゲノム内に配置される複数の MAR との相互作用が酸化ストレス刺激に伴って変動することを見いだした。さらに、遺伝子プロモーター領域において転写因子と相互作用することを見だし、核マトリックスタンパク質によるクロマチン構造変換が、遺伝子の転写制御に重要な役割を果たしていることを示唆する結果を得た。

以上、本研究結果から、matrin 3 を含む核マトリックスタンパク質と MAR および遺伝子プロモーター領域との相互作用が、酸化ストレス刺激による *Mdr1b* 遺伝子発現に対して変動すること、さらに matrin 3

の発現が遺伝子発現に重要な役割を果たすことが明らかとなり、核マトリックスタンパク質と MAR が協調して転写調節に関与しているものと考えられた。

#### 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 5 件)

1. Diabetes-mediated exacerbation of neuronal damage and inflammation after cerebral ischemia in rat: Protective effects of water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia, *Advances in the preclinical study of ischemic stroke*. Maurizio Balestrino Ed., 2012 Naohiro Iwata, Mari Okazaki, Rika Nakano, Chisato Kasahara, Shinya Kamiuchi, Fumiko Suzuki, Hiroshi Iizuka, Hirokazu Matsuzaki, Yasuhide Hibino, **InTech**, 215-240, 2012
2. Protective effects of a water-soluble extract from culture medium of *Lentinus edodes* mycelia against neuronal damage after hypoxia-ischemia in mice. Meiyuan Xuan, Mari Okazaki, Naohiro Iwata, Shinya Kamiuchi, Fumiko Suzuki, Hiroshi Iizuka, Yasuhide Hibino, **Japanese Journal of Complementary and Alternative Medicine**, 8(2): 99-107 2011
3. Inhibitory Effects of a Water-Soluble Extract from Culture Medium of *Ganoderma lucidum* (Rei-shi) Mycelia on Postprandial Blood Glucose Elevation in Type 2 Diabetic Mice and Additional Effect with  $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors, Yukiko Kawahara, Shinya Kamiuchi, Mari Okazaki, Naohiro Iwata, Tatsuhiro Usui, Meiyuan Xuan, Fumiko Suzuki, Hiroshi Iizuka, Yasuhide Hibino, **Japanese Journal of Complementary and Alternative Medicine**, 8(1): 1-9 2011
4. Hypoglycemic effects of a water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* (Rei-shi) mycelia in type 2 diabetic mice, Shinya Kamiuchi, Yuko Hatta, Akane Miyazato, Mari Okazaki, Yukiko Kawahara, Aiko Tanaka, Yuri Shindou, Meiyuan Xuan, Fumiko Suzuki, Hiroshi Iizuka and Yasuhide Hibino, **Japanese Journal of Complementary and Alternative Medicine**, 7(1): 35-42 2010
5. Protective effects of oral

administered ascorbic acid against oxidative stress and neuronal damage after cerebral ischemia/reperfusion in diabetic rats, Naohiro Iwata, Mari Okazaki, Shinya Kamiuchi, and Yasuhide Hibino, **J. Health Sci.**, 56(1): 20-30, 2010

[学会発表] (計 23 件)

1. Dihydropyrazine 誘導体によるクロマチン構造変換を介した *mdr1b* 遺伝子の発現上昇 Augmentation of the expression of the *mdr1b* gene regulated by chromatin remodeling in by dihydropyrazine derivatives 深谷 睦, 神内伸也, 岩田直洋, 岡崎真理, 武知進士, 山口忠敏, 秋山靖子, 日比野康英 日本薬学会第 133 年会 横浜 2013 年 3 月 27 日 (水) ~30 日
2. KKA<sup>y</sup> マウスにおける低酸素脳虚血後の炎症関連遺伝子の発現増強 Augmentation of inflammatory-related gene expression after cerebral hypoxia-ischemia (H/I) brain injury in KKA<sup>y</sup> mice 玄美燕, 北村恵美奈, 岡崎真理, 岩田直洋, 神内伸也, 日比野康英 日本薬学会第 133 年会 横浜 2013 年 3 月 27 日 (水) ~30 日
3. 酸化ストレス刺激による NF- $\kappa$ B と matrin 3 を介した *mdr1b* 遺伝子の発現誘導 Induction of *mdr1b* gene expression associated with NF- $\kappa$ B and matrin 3 by oxidative stress 尾島孝政, 神内伸也, 岩田直洋, 岡崎真理, 日比野康英 日本薬学会第 133 年会 横浜 2013 年 3 月 27 日 (水) ~30 日
4. MAR を介した核マトリックスタンパク質 matrin 3 による *mdr1b* 遺伝子の発現調節 Transcriptional modulation of *mdr1b* gene by a nuclear matrix protein, matrin 3, with MAR 神内伸也, 尾島孝政, 深谷 睦, 白井達洋, 岩田直洋, 岡崎真理, 日比野康英 日本薬学会第 133 年会 横浜 2013 年 3 月 27 日 (水) ~30 日
5. 肥満・2 型糖尿病モデルマウスの低酸素脳虚血障害メカニズムの検討 Mechanism of the cerebral hypoxia-ischemia (H/I) injury in obesity and type 2 diabetic mice 玄美燕, 岡崎真理, 岩田直洋, 神内伸也, 日比野康英 日本薬学会第 133 年会 横浜 2013 年 3 月 27 日 (水) ~30 日
6. HMGB1 を指標としたラットの一過性脳虚

- 血時の炎症反応と霊芝菌糸体培養培地抽出物 (MAK) による脳保護効果 Neuroprotective effects of a water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia (MAK) and effect of HMGB1 as an indicator of inflammation after cerebral ischemia/reperfusion in rats 岩田直洋, 岡崎真理, 神内伸也, 松崎広和, 鈴木史子, 飯塚博, 日比野康英 日本薬学会第 133 年会 横浜 2013 年 3 月 27 日 (水) ~ 30 日
7. Ferulic acid inhibits learning and memory impairments induced by chronic cerebral hypoperfusion in rats. Matsuzaki H, Aoyagi K, Kimura N, Kiso Y, Nakata Y, Kato S, Iwata N, Hibino Y, Okazaki M : 第 86 回日本薬理学会年会 2013 年 3 月 21 日 ~ 23 日 福岡
  8. Induction of *mdr1b* gene expression by oxidative stress is mediated by nuclear matrix protein, matrin 3. Shinya Kamiuchi, Takamasa Ojima, Naohiro Iwata, Mari Okazaki, and Yasuhide Hibino, 第 35 回日本分子生物学会年会 2012 年 12 月 11 日 (火) ~ 14 日 (金) 福岡
  9. Dihydropyrazine derivatives augment the expression of the *mdr1b* gene regulated by NF- $\kappa$ B in rat intestinal cells. Mutsumi Fukaya, Shinya Kamiuchi, Naohiro Iwata, Mari Okazaki, Shinji Takechi, Tadatoshi Yamaguchi, Yasuko Akiyama, Yasuhide Hibino 第 85 回 日本生化学会大会 2012 年 12 月 14 日 (金) ~ 16 日 (日) 福岡
  10. 酸化ストレス刺激による *mdr1b* 遺伝子の発現調節機構の解析 尾島孝政, 神内伸也, 岩田直洋, 岡崎真理, 日比野康英 第 56 回 日本薬学会 関東支部大会 2012 年 10 月 13 日 (土) 東京都 (昭和大学)
  11. 肥満・2 型糖尿病モデルマウスの低酸素脳虚血障害メカニズム Mechanism of the hypoxia-ischemia brain injury in obesity and type 2 diabetic mice. 玄美燕, 岡崎真理, 岩田直洋, 神内伸也, 日比野康英 生体機能と創薬シンポジウム 2012 2012 年 8 月 30 日 (木), 31 日 (金) 神戸学院大学ポートアイランドキャンパス
  12. NF- $\kappa$ B と matrin 3 を介した酸化ストレスによる *mdr1b* 遺伝子発現の誘導 Induction of *mdr1b* gene expression by oxidative stress mediated by NF- $\kappa$ B and matrin 3 尾島孝政, 神内伸也, 岩田直洋, 岡崎真理, 日比野康英 第 132 回日本薬学会大会 2012 年 3 月 28 日 ~ 31 日 札幌
  13. 核マトリックスタンパク質 matrin 3 と MAR による *mdr1b* 遺伝子の発現調節機構 Analysis of transcriptional modulation of *mdr1b* gene cooperating with a nuclear matrix protein, matrin 3 and MAR 神内伸也, 尾島孝政, 岩田直洋, 岡崎真理, 日比野康英 第 132 回日本薬学会大会 2012 年 3 月 28 日 ~ 31 日 札幌
  14. 高血圧自然発症ラットの腸管における霊芝菌糸体培養培地抽出物 (MAK) の P-糖蛋白質発現抑制作用 Down-regulation of the P-glycoprotein expression by a water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia (MAK) in spontaneous hypertensive rat intestines 深谷睦, 神内伸也, 岩田直洋, 岡崎真理, 鈴木史子, 飯塚博, 日比野康英 第 132 回日本薬学会大会 2012 年 3 月 28 日 ~ 31 日 札幌
  15. Analysis of transcriptional modulation of *mdr1b* gene cooperating with a nuclear matrix protein, matrin 3 and MAR. Shinya Kamiuchi, Takamasa Ojima, Naohiro Iwata, Mari Okazaki, and Yasuhide Hibino 第 34 回日本分子生物学会年会 横浜 2011 年 12 月 13 日 (火) ~ 16 日 (金)
  16. Induction of *mdr1b* gene expression by oxidative stress is mediated by NF- $\kappa$ B associated with matrin 3. Takamasa Ojima, Shinya Kamiuchi, Naohiro Iwata, Mari Okazaki, and Yasuhide Hibino 第 34 回日本分子生物学会年会 横浜 2011 年 12 月 13 日 (火) ~ 16 日 (金)
  17. Induction of P-glycoprotein expression by dihydropyrazines in rat intestinal cells. 深谷睦, 神内伸也, 岩田直洋, 岡崎真理, 武知進士, 山口忠敏, 日比野康英 第 84 回 日本生化学会大会 2011 年 9 月 21 日 (水) ~ 24 日 (土) / 国立京都国際会館
  18. 核マトリックス蛋白質 P130/matrin 3 による *mdr1b* 遺伝子の発現調節機構 (Transcriptional modulation of *mdr1b* gene by nuclear matrix protein, P130/matrin 3) 神内伸也, 岩下麻里, 内海有香, 増山好栄, 山崎絵理, 山崎紗也加, 岩田直洋, 岡崎真理, 日比野康英, 第 131 回日本薬学会大会 2011 年 3 月 28 日 ~ 31 日 静岡
  19. Dihydropyrazine 誘導体によるラット腸

- 管細胞における P-糖蛋白質発現の誘導 (Induction of P-glycoprotein expression by dihydropyrazines in rat intestinal cells) 深谷 睦, 神内伸也, 岩田直洋, 岡崎真理, 山口忠敏, 武知進士, 日比野康英 第131回日本薬学会大会 2011年3月28日~31日 静岡
20. MARとNF- $\kappa$ Bによる *mdr1b* 遺伝子の転写調節機構の解析 (Analysis of transcriptional modulation of *mdr1b* gene by NF- $\kappa$ B associated with MAR) 神内伸也, 深谷 睦, 白井 達洋, 高山 武, 岩田直洋, 岡崎 真理, 日比野 康英 BMB2010 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会 合同大会, 2010年12月7日(火)~10(金) / 神戸ポートアイランド
21. ラット腸管細胞における酸化ストレスの亢進に伴う P-糖蛋白質発現の誘導 (Induction of P-glycoprotein expression associated with increased oxidative stress in rat intestinal cells) 深谷 睦, 神内伸也, 岡崎真理, 岩田直洋, 日比野康英 BMB2010 第33回日本分子生物学会年会 第83回日本生化学会大会 合同大会, 2010年12月7日(火)~10(金) / 神戸ポートアイランド
22. Involvement of early release of HMGB1 in aggravation of neuronal damage after transient focal ischemia in diabetic rat brain. Iwata Naohiro, Okazaki Mari, Kamiuchi Shinya, Hibino Yasuhide. 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology 2010 Jul. 17-23 2010 Copenhagen, Denmark
23. ラット腸管における酸化ストレスの亢進に伴う P-糖蛋白質発現の誘導: 深谷 睦, 神内伸也, 岡崎真理, 岩田直洋, 日比野康英, 第130回日本薬学会大会 2010年3月28日~30日 岡山

[図書] (計 3件)

1. 日比野康英: 「栄養科学イラストレイテッド生化学」改訂第2版 (第8章 糖質の代謝 p88-p110、第14章 遺伝子発現とその制御 p174-195) 園田 勝 編 羊土社 2012年
2. 日比野康英: 「栄養科学イラストレイテッド演習版生化学ノート」改訂第2版 (第8章 糖質の代謝 p71-p94、第14章 遺伝子発現とその制御 p152-p173) 園田 勝 編 羊土社 2012年
3. 日比野康英 (第1~5章)、神内伸也 (第4, 5章) 翻訳: 医薬品-食品相互作用ハンドブック《第2版》森本雍憲 監訳 (Handbook of Drug-Nutrient Interactions

2<sup>nd</sup> Ed. Boullata, J. I. & Armaenti, V. T.) 丸善出版株式会社 2011年

[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

日比野 康英 (HIBINO YASUhide)  
城西大学・薬学部・教授  
研究者番号: 10189805

### (2) 研究分担者

岡崎 真理 (OKAZAKI MARI)  
城西大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 50272901  
神内 伸也 (KAMIUCHI SHINNYA)  
城西大学・薬学部・助教  
研究者番号: 80433647

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: