

## 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 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22592062

研究課題名（和文）転写因子 Bcl11b 変異によるマウス過剰歯形成と腸管組織肥厚の解析

研究課題名（英文）Analysis of mouse teeth hyperplasia and gut tissue enlargement by mutation of transcription factor Bcl11b

研究代表者

三嶋 行雄（MISHIMA YUKIO）

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：30142029

研究成果の概要（和文）：Bcl11b/BCL11B はハプロ不全ながん抑制因子として働く C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> 型亜鉛フィンガードメインをもつ転写因子である。ヒト T 細胞リンパ芽球性急性白血病（T-ALL）やそのマウスモデルである胸腺リンパ腫で、BCL11B/Bcl11b に点変異や欠失が同定されている。p53 経路は細胞増殖の制御やゲノムの安定性に寄与していることが知られていることから、BCL11B が p53 の分解に関与する HDM2 を含む p53 シグナル経路に働くのではないかと考え解析を行った。その結果、BCL11B は HDM2-P2 プロモーター領域に結合し、HDM2 遺伝子発現を p53 依存的に抑制することが明らかとなった。このことは、BCL11B が p53-HDM2 フィードバックループの制御に関与することを示唆し、BCL11B/Bcl11b の変異が T-ALL の発症やヘテロ型変異マウス(S826G/KO)での歯の形成異常や腸管クリプト組織肥厚の発症メカニズムの一因であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Bcl11b/BCL11B is a C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> zinc finger transcription factor that acts as a haploinsufficient tumor suppressor. Mutations and deletion in the human orthologue BCL11B have been identified in human T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) and a mouse model of thymic lymphomas. We have examined whether or not BCL11B directly affects the p53 signaling pathway including HDM2, an ubiquitin ligase for p53 degradation. This is because that the p53 pathway regulates cell proliferation and the response to DNA damages to maintain genome integrity. We have obtained the results that BCL11B binds to human HDM2-P2 promoter by ChIP (chromatin immuno-precipitation) assay and inhibits HDM2 expression in a p53-dependent manner. These data suggest that BCL11B affects the activity of the p53-HDM2 feedback loop. This may be a mechanism for the leukemic transformation in T-ALL and for the impairment of incisor development and the enlargement of intestine crypts in Bcl11b<sup>S826G/KO</sup> mouse.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
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：歯学・機能系基礎歯科学

キーワード：過剰歯形成、腸管組織の肥厚、転写因子 Bcl11b/BCL11B、p53、Mdm2/HDM2

## 1. 研究開始当初の背景

(1) Bcl11b はプロリンに富む領域と 6 個の亜鉛フィンガードメインをもつ 3 種類のアイソフォームからなるタンパク質をコードし、我々の研究室で単離されたがん抑制遺伝子である (Wakabayashi et al., 2003)。Bcl11b のノックアウトマウスでは、T 細胞分化が DN (CD4(-)、CD8(-)) の段階で停止し、DP から SP への移行が阻害される。また、Bcl11b<sup>+/+</sup> のヘテロ型では SP 細胞への分化の違いが認められ、野生型に比べて CD8(+)/SP 細胞数が減少するのに対し、CD4(+)/SP 細胞数には顕著な差はない。このことから、Bcl11b の発現量が T 細胞分化に影響を与えることが示唆されていた。

(2) Bcl11b は NuRD 複合体と結合して転写抑制因子として働き、p57 や p21 遺伝子の発現を NuRD 複合体を形成することにより抑制することが報告されていた (Cismasiu et al., 2005. Topark-Ngarm et al., 2006, Cherrier et al., 2009)。

(3) ENU 誘発性の Bcl11b 変異体マウスを作製し表現型を観察していたところ、6 番目の亜鉛フィンガードメインに点変異をもつマウス (S826G/KO : S826G は 826 番目のセリンがグリシンに置換した対立遺伝子で機能低下を示す) が、上顎切歯の形成不全を示し下顎の切歯が過剰成長することや、過剰歯が形成されることが見いだされた。このことから、歯の発生、分化の過程にも Bcl11b が関与することが示唆されていた。

(4) Bcl11b タンパク質は腸管組織の幹細胞および次の分化段階にある未分化な TA 細胞 (transient amplifying cells) に発現しており、この組織幹細胞の性質を制御している可能性があった。実際、Bcl11b<sup>KO/S826G</sup> 変異ヘテロ型マウスでは小腸および大腸の腸管クリプトの自然増大、肥厚が観察されており、Bcl11b は腸管細胞の増殖抑制、構築の維持に関与することがわかってきていた。

## 2. 研究の目的

がん抑制遺伝子として単離された Bcl11b は転写抑制因子であり、ヘテロ型変異マウス (S826G/KO) は歯の過剰形成異常や腸管のク

リプト組織での肥厚が観察される。また、ヒト T 細胞リンパ芽球性急性白血病 (T-ALL) で主に亜鉛フィンガードメインに位置する BCL11B 変異が 10-16% の高頻度で生じていることが報告されている。そこで、Bcl11b の転写因子としての機能解析を行い、細胞増殖や細胞分化における転写ネットワークでの役割を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1) マウス

BALB/c マウス、Bcl11b<sup>KO/+</sup> 変異マウス、Bcl11b<sup>S826G</sup> 変異体マウス等は、動物実験計画書を実験計画検討専門委員会に提出し、平成 22 年 6 月 7 日付新大研第 43 号新潟大学長および平成 24 年 5 月 23 日付新大研第 72 号新潟大学長の承認を受けて、新潟大学脳研究所動物実験施設で飼育し使用した。

### (2) 組織標本作製と染色

腸管および上顎組織をホルマリン固定しパラフィン包埋後、4 $\mu$ m の厚さでスライスしてスライドガラス上にマウントした。キシレンとエタノールで脱パラフィン後、H/E 染色を通常の方法で行った。免疫組織化学染色法と in situ hybridization 法により、幹細胞からの細胞分化を解析した。

### (3) Bcl11b<sup>S826G</sup> 変異体マウスの顎形態の比較検討

Bcl11b<sup>S826G</sup> 変異体マウスでは上顎切歯形成不全と下顎切歯過剰形成を示すことから、Micro CT 解析、EPMA (Electron Probe Micro Analyzer) の骨格標本作製し、野生型マウスと比較検討した。

### (4) 細胞周期の解析

マウスに 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU, 1 mg; Sigma; St. Louis, MO) を腹腔内投与し、1 時間後に 3Gy の  $\gamma$  線を照射した。その後、継時的にマウスを屠殺し、腸管組織標本作製後、BrdU 染色により解析した。

### (5) 細胞培養

Jurkat (p53 欠損型) 細胞と MOLT-4 (p53 野生型) 細胞は 10% fetal bovine serum (FBS) (Nitirei) を添加した RPMI-1640 培地で、HCT116 (p53 野生型と p53 欠損型) 細胞は

10% FBS を添加した DMEM 培地(Sigma)で、炭酸ガスインキュベータ内で培養した。HCT116 (p53 欠損型)細胞は、B. Vogelstein 博士と K.W. Kinzles 博士 (Johns Hopkins University)から供与されたものである。

#### (6) 発現プラスミドベクターの構築

遺伝子組換え実験計画の承認を得て (番号 2009074)、遺伝子制御講座・分子生物学分野 P2 実験室 (522 号室: 認定番号 30010) で実験を行った。Bcl11b/BCL11B 発現ベクターの構築は pcDNA3.1 (Invitrogen)ベクターを用いた。BCL11B を標的とする shRNA 発現ベクターは、BLOCK-iT lentiviral Pol II miR RNAi expression system (Invitrogen)を用いて作製した。ルシフェラーゼレポーターアッセイに用いるレポーター遺伝子は、pGL3-Basic プラスミド(Promega)を用いた。一塩基置換の BCL11B 変異体発現ベクターは、primeSTAR mutagenesis basal kit (Takara) と設計したプライマーセットを用いて構築した。

#### (7) RT-PCR

培養細胞 (Jurkat, MOLT-4 や HCT116) から RNA Easy Mini kit (Quiagen)を用いて全 RNA を抽出し、SuperScript II reverse transcriptase kit (Invitrogen) を用いて cDNA を調製した。目的遺伝子の発現量は、目的とする領域を増幅するプライマーセットを用いて PCR 法で増幅して調べた。

#### (8) ルシフェラーゼアッセイ

BCL11B 発現ベクターと HDM2 プロモーター下にある Photinus pyralis ルシフェラーゼレポータープラスミド (Promega)および対照となる TK-Renilla reniformis ルシフェラーゼプラスミドを HCT116 細胞に共トランスフェクトし、24 時間後に細胞抽出液を調製し、dual-luciferase-reporter system kit (Toyo Ink)を用いて活性を測定した。

#### (9) ウェスタンブロット法

タンパク質の発現量の解析は、ウェスタンブロット法により行った。

#### (10) クロマチン免疫沈降アッセイ (ChIP)

MOLT-4 細胞と Jurkat 細胞にホルムアルデヒドを添加してクロマチンを固定し、ChIP assay kit (#17-295; Millipore, Upstate)を用いて免疫沈降 DNA を精製し、濃縮度を解析した。

## 4. 研究成果

### (1) Bcl11b変異による下顎切歯の過成長の解析

Bcl11b<sup>S826G/KO</sup>マウスは出生直後から体が小さく、中顔面の劣成長と上顎切歯の発育不全、反対咬合による下顎切歯の過成長が認められた。頭蓋顔面のMicro CT解析の結果、上顎切歯の発育異常と上顎骨の劣形成が認められ、下顎は特に変化は認められなかった。また、切歯の石灰化度を比較するためEPMA

(Electron Probe Micro Analyzer)によるミネラル濃度の解析を行うと、Bcl11b<sup>S826G/KO</sup>マウスの上顎切歯は野生型と比較してエナメル質や象牙質へのカルシウムとリンの沈着の減少が認められたが、下顎切歯では認められなかった。従って、Bcl11b変異による活性低下が上顎切歯の低石灰化による形成不全をもたらす可能性が示唆された。

上顎切歯矢状断の H&E 染色では、Bcl11b<sup>S826G/KO</sup> マウスは野生型と比較して歯全体が小さかった。さらに apical bud が小さく、エナメル芽細胞や象牙芽細胞への発育過程の短縮が認められ、エナメル質や象牙質の基質形成が早期に開始していた。以上より Bcl11b<sup>S826G/KO</sup> マウスでは、幹細胞からエナメル芽細胞や象牙芽細胞への分化が早期に開始し、早期に成熟する可能性が考えられた。そこで、エナメル芽細胞マーカーとして Amelogenin・Enamelin・Ameloblastin を、象牙芽細胞マーカーとして Nestin・Dsp を用い、免疫染色と in situ hybridization を行った。その結果、Bcl11b<sup>S826G/KO</sup> マウスではこれらのマーカーが野生型に比べて apical bud により近接した部位に発現していた。従って Bcl11b<sup>S826G/KO</sup> マウスでは、幹細胞からエナメル芽細胞・象牙芽細胞へと早期に分化が開始し、早期成熟がもたらされることによって全体的に低形成になることが示唆された。(以上の結果は、新潟大学歯学部・大島教授らとの共同研究による)

### (2) Bcl11b 変異による腸管クリプトの肥厚の解析

Bcl11bタンパク質は腸管組織の幹細胞および次の分化段階にある未分化なTA細胞

(transient amplifying cells) に発現しており、この組織幹細胞の性質を制御している可能性が示唆されている。そこで、Bcl11b<sup>+/-KO</sup>マウスに放射線照射し、クリプト細胞の回復・再生について野生型マウスと比較検討を行った。その結果、クリプト細胞の回復・再生が野生

型より強く認められ、図1に示すように、p53陽性細胞数が野生型の60%程度であった。この結果は、Bcl11bはp53と協調して細胞増殖の制御機構に関与することを示唆する。このことから、Bcl11bはp53を直接的あるいはp53の制御因子であるMdm2の発現を制御するのではないかとの発想に至った。

また、Bcl11b<sup>+/KO</sup>

マウスの腸管では形態や増殖性に変化はみられないが、3Gyのγ線を照射すると、野生型に比べて細胞周期停止の減弱が観察された。この性質の変化がBcl11bの発現する幹細胞マーカーをもつLgr5陽性細胞でBcl11b片アレル消失したことに起因するのかを、

Lgr5-Cre;Bcl11b<sup>fllox/+</sup>マウスを用いて調べた。その結果、Creを発現誘導する4OHT投与後のLgr5-Cre; Bcl11b<sup>fllox/+</sup>マウスでも同様の細胞周期停止の減弱が観察された。このことから、照射後の再生時では、Bcl11b消失幹細胞がクリプト形成に寄与することが示唆された。

### (3) Bcl11b/BCL11Bの標的遺伝子としてのMdm2/HDM2に対する発現抑制作用の解析

#### ① BCL11BはHDM2-P2プロモーター活性を抑制する

MOLT-4細胞はBCL11Bを発現し、定常状態ではHDM2とp53の発現量は少ない。そこで、MOLT-4細胞にshRNA発現ウイルスベクターを導入し、BCL11Bの発現を抑制したとき(pLent-shBCL11B導入)としないとき(pLent-shSC導入)のHDM2の発現への影響をタンパク質レベルで調べた。その結果、図2Aに示すように、BCL11Bの発現を抑制するとHDM2の発現量が増加した。これは、HDM2のP2プロモーター(図2B)からのRNA転写

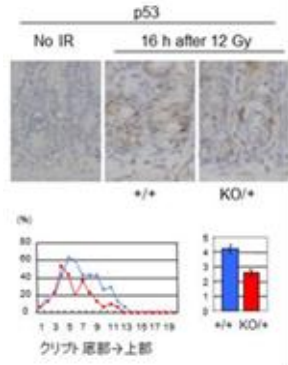


図1:放射線照射後の腸管クリプトにおけるp53陽性細胞数の比較

活性の上昇によりものであり、P1プロモーター(図2B)の活性には影響しないことがRT-PCRの解析(図2C)から明らかとなった。一方、BCL11Bの発現がなく、HDM2とp53の発現があるHCT116細胞にBcl11b発現ウイルスベクターを導入して、Bcl11bを発現させたとき(pLent-Bcl11b導入)と発現がないとき(pLent-GFP導入)とのHDM2の発現量を比較した。図2(D,E)に示すように、Bcl11bを過剰発現させたHCT116細胞では、HDM2の発現がタンパク質とRNAの両方のレベルで抑制された。MOLT-4細胞での結果と同様に、P2プロモーターからのRNA転写活性の抑制によるものであり、P1プロモーター活性には影響がなかった(図2E)。

以上の結果から、Bcl11b/BCL11BはMdm2/HDM2を標的遺伝子として、Mdm2/HDM2のP2プロモーターからの転写を抑制し、P1プロモーターには影響しないことが明らかとなった。

#### ② BCL11BはHDM2のP2プロモーター領域に結合する

BCL11BがHDM2のP2プロモーター領域に結合するか否かを、BCL11Bを発現しているMOLT-4細胞とJurkat細胞を用いてChIP法により調べた。プライマーとしてP1プロモーター領域、P2プロモーター領域および3'非翻訳領域を増幅するものを用いた。その結果、両細胞とも、抗BCL11B抗体によりP2プロモーター領域が沈降濃縮され、P1プロモーター領域やその上流および3'非翻訳領域の沈降濃縮は認められなかった。また、β-ACTINやIL-7R遺伝子領域の抗BCL11B抗体による沈降濃縮も認められなかった。これらの結果から、BCL11BがHDM2-P2プロモーター領域に結合することが示唆された。

#### ③ Bcl11b/BCL11BはHDM2のP2プロモーター活性をp53依存的に抑制する

Bcl11bによるHDM2の発現阻害を解析するために、p53を発現しているHCT116(野生型)細胞とp53を発現していないHCT116<sup>p53-KO</sup>細胞でルシフェラーゼレポートアッセイを行った。HCT116(野生型)細胞にBcl11b発現ベクターをトランスフェクトすると、HDM2-P2プロモーターからの転写活性が対照(機能欠損変異体のBCL11B<sup>delZ4-6</sup>)の約20%まで強く抑制された(図3左のP2)。HCT116<sup>p53-KO</sup>細胞ではBCL11Bの発現により、HDM2-P2プロモーターからの転写活性の抑制効果が認

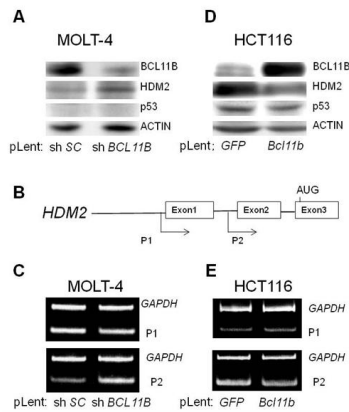
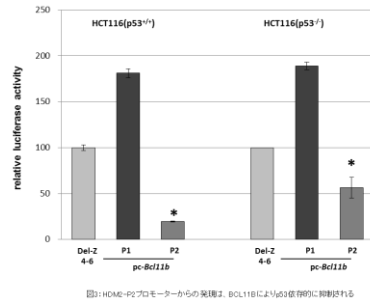


図2: BCL11BによるHDM2の発現抑制

められたが、その抑制効果は対照の約 50%に抑えられた (図 3 右の P2)。一方、HDM2-P1 プロモーターからの転写活性は、p53 発現の有無にかかわらず、BCL11B による発現の転写抑制は認められず、むしろ活性化された



(図 3 の P1)。また、HCT116 (野生型) 細胞に p53(C135Y) ドミナントネガティブ変異体を発現させると、BCL11B の発現でも HDM2-P2 プロモーターからの転写活性抑制効果はほとんど認められなくなった。これらの結果から、Bcl11b/BCL11B は HDM2-P2 プロモーターからの転写を p53 依存的に抑制することが示唆された。

HDM2-P2 プロモーター領域には、2 か所の p53 応答エレメントが存在する。そこで、この p53 応答エレメントを 1 か所および 2 か所欠失した HDM2-P2 変異レポーター遺伝子を構築し、BCL11B による転写抑制効果を調べた。その結果、2 か所の p53 応答エレメントを欠くと、BCL11B による転写抑制効果がなくなった (対照の 100%)。一方、近位の p53 応答エレメントを 1 か所欠いた HDM2-P2 変異プロモーターからの転写を BCL11B は野生型 (約 20%に抑制) と同じ程度に抑制する (約 20%) が、遠位の p53 応答エレメントを 1 か所欠いたものでは、BCL11B による抑制効果が約 50%程度に減弱した。これらの結果は、遠位の p53 応答エレメントが必要で、BCL11B による転写抑制活性に重要な役割をもつことが示唆され、Bcl11b/BCL11B が HDM2-P2 プロモーターからの転写を p53 依存的に抑制することを支持するものであった。

#### (4) Bcl11b/BCL11Bの標的遺伝子としての p21に対する発現抑制作用の解析

Bcl11b/BCL11Bの標的遺伝子としてp21遺伝子が報告されている (Cherrier et al., 2009)。そこで、ルシフェラーゼレポーターアッセイ法でBCL11Bによる抑制効果を調べてみた。その結果、HDM2遺伝子の発現が対照 (機能欠損変異体のBCL11BdelZ4-6を用いた) の約 20%にまで著しく抑制されるのに対し、p21 遺伝子では約50%程度の抑制効果であった。

また、p21遺伝子転写開始点上流2か所にp53 応答エレメントが存在するが、両者のp53応答エレメントの有無によってBCL11Bによるp21 発現の発現抑制効果には影響がなかった。このことからBcl11b/BCL11Bによるp21に対する発現抑制効果は、HDM2に対する抑制作用とは異なっていることが示唆された。

#### (5) ヒトT細胞急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL) で見出されたBCL11B変異のHDM2 に対する発現抑制作用の解析

近年、ヒトT細胞リンパ芽球性急性白血病 (T-ALL) で主に亜鉛フィンガードメインに位置するBCL11B変異が報告された (De Keersmaecker et al., 2010; Gutierrez et al., 2011)。そのうちの8個の点変異体発現ベクターを構築し、HDM2転写制御への影響をルシフェラーゼレポーターアッセイ系で調べた。その結果、H445YとH473Qの2つの点変異体はHDM2の転写活性阻害を野生型の49%と58%へと低下させ、その他の6個の点変異体も80%程度に低下した。この阻害効果の低下は、p53 が存在する細胞で観察され、p53の欠損した細胞では認められなかった。このことから、BCL11Bはp53依存的にHDM2の転写を抑制することを支持する結果がえられ、BCL11B変異によってp53-HDM2フィードバック機構に破綻をきたし、細胞増殖へと向かうことが示唆された。

#### 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 6 件)

①R. Go, S. Hirose, Y. Katsuragi, M. Obata, M. Abe, Y. Mishima, K. Sakimura and R. Kominami: Cell of origin in radiation-induced premalignant thymocytes with differentiation capability in mice conditionally losing one *Bcl11b* allele. *Cancer Science* (in press) (査読有)

②R. Go, K. Takizawa, S. Hirose, Y. Katsuragi, Y. Aoyagi, S, Y. Mishima and R. Kominami: Impairment in differentiation and cell cycle of thymocytes by loss of a *Bcl11b* tumor suppressor allele that contributes to leukemogenesis. *Leukemia Research*, **36**, 1035-1040 (2012) (査読有)

doi: 10.1016/j.leukres.2012.04.028

③M. Obata, R. Kominami and Y. Mishima:

BCL11B tumor suppressor inhibits *HDM2* expression in a p53-dependent manner. *Cellular Signalling*. **24**, 1047-1052 (2012) (査読有) doi: 10.1016/j.cellsig.2011.12.026

④H. Okumura, Y. Miyasaka, Y. Morita, T. Nomura, Y. Mishima, S. Takahashi and R. Kominami: Bcl11b heterozygosity leads to age-related hearing loss and degeneration of outer hair cells of the mouse cochlea *Experimental Animals*. **60**, 355-361 (2011) (査読有)

⑤R. Go, S. Hirose, S. Morita, T. Yamamoto, Y. Katsuragi, Y. Mishima and R. Kominami: Bcl11b heterozygosity promotes clonal expansion and differentiation arrest of thymocytes in  $\gamma$ -irradiated mice. *Cancer Science*. **101**, 1347-1353 (2010) (査読有) doi:10.1111/j.1349-7006.2010.01546.x

⑥T. Yamamoto, S. Morita, E. Go, M. Obata, Y. Katsuragi, Y. Fujita, Y. Maeda, M. Yokoyama, Y. Aoyagi, H. Ichikawa, Y. Mishima and R. Kominami: Clonally expanding thymocytes having lineage capability in  $\gamma$ -ray induced mouse atrophic thymus. *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. **77**, 235-243 (2010) (査読有) doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.11.005

[学会発表] (計 12 件)

①小幡美貴、木南凌、三嶋行雄「ヒト T 細胞急性リンパ芽球性白血病で見いだされた BCL11B 突然変異は p53 依存性に HDM2 プロモーター活性の抑制効果を阻害する」第 35 回日本分子生物学会年、2012 年 12 月 13 日 (福岡)

②葛城美徳、安楽純子、中富満城、依田浩子、三嶋行雄、櫻庭喜行、権藤洋一、高木律男、大島勇人、木南凌「転写因子 Bcl11b はマウス上顎切歯におけるエナメル芽細胞前駆細胞の恒常性に寄与する」第 35 回日本分子生物学会年、2012 年 12 月 12 日 (福岡)

③葛城美徳、坂牧僚、小幡美貴、三嶋行雄、大塚健介、木南凌「放射線照射後の腸上皮における Bcl11b の働き」第 55 回日本放射線影響学会、2012 年 9 月 7 日 (仙台)

④小幡美貴、木南凌、三嶋行雄「BCL11B inhibits HDM2 expression in a p53-dependent manner」第34回日本分子生物学会、2011年12月16日 (横浜)

⑤葛城美徳、安楽純子、中富満城、井出浩子、三嶋行雄、櫻庭喜行、権藤洋一、高木律夫、

大島勇人、木南凌「Bcl11b transcription factor controls the formation and maintenance of ameloblast-lineage cells in mouse adult maxillary incisor」第 34 回日本分子生物学会、2011 年 12 月 15 日 (横浜)

⑥葛城美徳、坂牧僚、小幡美貴、三嶋行雄、木南凌「Bcl11b の片アリル欠損は $\gamma$ 線照射後のマウス小腸上皮幹細胞の増殖を促進する」第 54 回日本放射線影響学会大会、2011 年 11 月 17 日 (神戸)

⑦小幡美貴、坂牧僚、木南凌、三嶋行雄「転写因子 Bcl11b は p53 経路を介して細胞増殖を抑制する」第 84 回日本生化学会大会、2011 年 9 月 23 日 (京都)

⑧葛城美徳、小幡美貴、三嶋行雄、木南凌「Loss of a Bcl11b allele promotes proliferation of stem cells in the mouse small intestine after  $\gamma$ -irradiation」第14回国際放射線研究会議、2011年8月28日 (ワルシャワ、ポーランド)

⑨小幡美貴、西川敦、木南凌、三嶋行雄「p27/p57 遺伝子内の Bcl11b 依存性転写活性化及び抑制化制御配列」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学会、2010 年 12 月 9 日 (神戸)

⑩葛城美徳、坂牧僚、小幡美貴、郷梨江香、三嶋行雄、権藤洋一、落合雅子、中釜斉、木南凌「Bcl11b は腸上皮細胞の恒常性を制御する大腸がん抑制遺伝子である」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学会、2010 年 12 月 8 日 (神戸)

⑪坂牧僚、葛城美徳、小幡美貴、落合雅子、中釜斉、権藤洋一、三嶋行雄、木南凌「Bcl11b is an intestinal tumor suppressor that controls intestinal cell homeostasis」第 69 回日本癌学会総会 2010 年 9 月 22 日 (大阪)

⑫郷梨江香、広瀬智史、葛城美徳、三嶋行雄、木南凌「Bcl11b heterozygosity promotes clonal expansion and differentiation arrest of thymocytes in gamma-irradiated mice」第 69 回日本癌学会総会 2010 年 9 月 22 日 (大阪)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

三嶋 行雄 (MISHIMA YUKIO)

新潟大学・医歯学系・准教授

研究者番号：30142029

### (2)研究分担者

小幡 美貴 (OBATA MIKI)

新潟大学・医学部・教務職員

研究者番号：00420307