

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：32525

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590088

研究課題名(和文)細胞増殖因子ポリアミンの機能解明とその濃度調節機序

研究課題名(英文)Physiological role of polyamines and regulation of their cellular contents

研究代表者

柏木 敬子(KASHIWAGI, Keiko)

千葉科学大学・薬学部・教授

研究者番号：80169424

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：細胞増殖因子ポリアミン(プトレスシン、スペルミジン、スペルミン)の機能解明とその濃度調節機序解明を目指して研究を行った。その結果、1)大腸菌の5種の蛋白質がポリアミンにより翻訳レベルで合成促進を受け、生存率維持に働くことを明らかにした。2)ポリアミンによる脳機能調節に関して、NMDA受容体調節領域(R domain)上のスペルミンとイフェンプロジルの結合部位を同定し、これらの結合によるR domainの構造変化を解析した。また、脳機能障害に深く関与するポリアミン代謝物アクロレインの細胞障害機序を解析した。3)大腸菌の2種のプトレスシン輸送系の生理機能を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Polyamines (putrescine, spermidine and spermine) play important roles in cell proliferation and differentiation. The physiological role of polyamines and regulation of their cellular contents were examined. 1) Five genes were identified as members of "polyamine modulon", whose expression is enhanced by polyamines at the level of translation, and were involved in maintenance of cell viability in *Escherichia coli*. 2) For elucidation of the role of polyamines on neural functions, spermine and ifenprodil binding sites on R domains of NMDA receptors were identified and the structural change of R domains by binding of these compounds were elucidated. Acrolein, a polyamine metabolite, was found to be involved in neurodegeneration after stroke. Mechanisms of cell toxicity of acrolein were examined. 4) Physiological role of two putrescine transport systems were clarified in *E. coli*.

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：生理活性アミン ポリアミン アクロレイン 脳・神経 NMDA受容体 プトレスシン輸送 スペルミジン  
スペルミン

## 1. 研究開始当初の背景

低分子塩基性生理活性物質ポリアミンは、通常 2 価カチオンであるプトレスシン  $[\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2]$ 、3 価カチオンであるスペルミジン  $[\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2]$ 、4 価カチオンであるスペルミン  $[\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2]$  より成る。ポリアミンは細胞内に高濃度 (mM オーダー) 存在し、種々の酸性物質、特に RNA と相互作用することにより、細胞増殖・分化因子として機能する (Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Modulation of cellular function by polyamines. (Review article) *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **42**, 39-51, 2010)。従って、生理機能解析と共に、ポリアミンが細胞内に如何にして高濃度維持されているかを明らかにすることが、生理活性物質ポリアミンの全体像を理解する上に重要である。申請者らはこれまでに 1) ポリアミンが RNA に結合し、その構造を変えることにより、細胞増殖に重要な特定蛋白質の合成を翻訳レベルで促進し、細胞増殖を促進すること、2) 記憶形成に重要な役割を果たすグルタミン酸受容体のサブタイプである NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体の活性を、ポリアミンは興奮時にはその活性を強め、静止時にその活性を弱め、NMDA 受容体が効率よく機能するようにすること、3) 輸送系に関し、大腸菌で 5 種のポリアミン輸送蛋白質遺伝子、酵母で 9 種のポリアミン輸送蛋白質遺伝子のクローニングに成功し、ポリアミンの細胞内濃度調節に関し、いくつかの新知見を得た。

ポリアミンに関する多くの研究は、ポリアミンが減少または増加することによりどのようなことが起こったかという現象のみの記述に留まり、その生理機能の分子レベルでの解析が遅れている。本研究はポリアミンの生理機能の分子基盤解明に重点を置いており、きわめて独創性の高い研究である。本研究によりポリアミン及びその代謝物の生理活性物質としての重要性を多くの生命学者並びに一般の方々に認識していただけるような成果を上げることを目指している。

## 2. 研究の目的

細胞増殖因子ポリアミンの機能解明とその濃度調節機序解明を目指し、1) ポリアミンにより翻訳レベルで合成促進をうけ、細胞増殖に重要な働きをする蛋白質をコードする遺伝子群をポリアミンモジュロンと命名し、大腸菌で 12 種、真核細胞のポリアミンモジュロンとして酵母で COX4、マウス FM3A 細胞で Cct2、Hnrpl、Pgml1 を同定した。本研究では、細胞生存率維持に重要なポリアミンモジュロンの同定を目指した。2) ポリアミンによる脳機能制御解

明を目的として、ポリアミンによる NMDA 受容体活性促進部位の同定、並びに脳機能障害に深く関与するポリアミン代謝物アクロレインの細胞障害機序解明を目指した。3) ポリアミンの濃度調節機序解明を目指し、大腸菌のプトレスシン取り込み系の生理機能解明を目指した。

## 3. 研究の方法

(1) 大腸菌ポリアミン生合成酵素欠損株 MA261 を用い、ポリアミン存在下及び非存在下培養し、蛋白質発現量を Western blotting により解析した。

(2) ポリアミンによる NMDA 受容体活性調節は、アフリカツメガエルの卵母細胞に正常 NMDA 受容体または変異 NMDA 受容体をコードする mRNA を注入し、1~2 日後にアゴニストであるグリシン及びグルタミン酸依存の電流を測定することにより検討した。マウス乳がん由来 FM3A 細胞及びマウス神経芽細胞腫 Neuro2a を長期間にわたり、暴露するアクロレインの濃度を少しずつ上昇させ、アクロレイン耐性株を分離した。

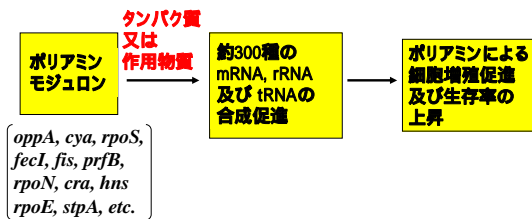
(3) 大腸菌プトレスシン特異的取り込み系 PotFGHI とプトレスシン輸送系 PuvP をプトレスシン取り込み系欠損株 KK3131 株に導入し、プトレスシン取り込み活性の測定及び、種々な条件における細胞培養を行った。

## 4. 研究成果

(1) 細胞生存率維持に働くポリアミンモジュロンの同定

ポリアミンは主として RNA と結合し、その構造を変化させることにより特定蛋白質合成を翻訳レベルで促進する。これまでに大腸菌で 11 種の細胞増殖に関連する蛋白質及び 1 種の生存に関わる ribosome modulation factor (RMF) がポリアミンにより合成促進をうけることを明らかにしてきた。本研究では大腸菌の緊縮調節因子である ppGpp の合成と分解に関わる SpoT と ppGpp の機能発現に関わる RpoZ がポリアミンにより翻訳レベルで合成促進されることを見出した。ポリアミンによる合成促進メカニズムは、spoT mRNA の開始コドンが AUG ではなく、非効率的な UUG であるためであった。また、rpoZ mRNA の場合は翻訳開始に重要な Shine-Dalgarno (SD) 配列と開始コドン AUG との距離が離れていることに起因することを明らかにした。ポリアミン非存在下では細胞生存は著しく低下するが、ポリアミン非存在下でも SpoT と RpoZ を過剰発現できるプラスミドを導入することにより、細胞生存率の顕著な上昇が認められ、SpoT と RpoZ が細胞生存率に大きく寄与することを明らかにした。また、細菌は飢餓ストレスにさら

されると、バイオフィームを形成する。代表的なものに、歯垢、排水溝のぬめり、カテーテル内に形成される黄色ブドウ球菌のコロニー等がある。大腸菌のバイオフィーム形成能に対するポリアミンの効果調べた結果、定常期においてポリアミンが細胞内に蓄積すると、バイオフィーム形成が著しく上昇することを見出し、バイオフィーム形成制御に関わる二成分情報伝達系のレスポンスレギュレーターである UvrY と CpxR がポリアミンにより翻訳レベルで合成促進を受けることを見出した。さらに蛋白質合成に必須な ribosome recycling factor (RRF) が生存率上昇に必須なポリアミンモジュロンであることを見出した。さらに UvrY、CpxR 及び RRF のポリアミンによる合成促進機構と生理機能を明らかにした。以上の結果より、ポリアミンは細胞増殖・生存率維持に重要な蛋白質を翻訳レベルで合成促進し、多くが、転写因子であることから、その下流に存在する遺伝子発現を介して、細胞増殖・生存率維持に寄与することが明らかになった(図1)。



ポリアミンにより翻訳レベルで合成促進される遺伝子群

図1. ポリアミンによる大腸菌増殖促進・生存率維持メカニズム:ポリアミンモジュロンの役割

## (2) ポリアミンによる脳機能制御解明

NMDA 受容体 R domain 上のスペルミン及びイフェンプロジル作用部位の同定、並びに、スペルミン及びイフェンプロジルによる R domain の構造変化

NMDA 受容体にはイオンチャネル形成領域、アゴニスト結合領域以外に調節領域 (R domain) が NMDA 受容体の細胞外側に存在し、種々の活性調節物質が、R domain に結合して NMDA 受容体活性を調節する。NMDA 受容体は、スペルミンにより活性促進を受け、イフェンプロジルにより活性阻害されるが、NMDA 受容体の活性化に関わるスペルミンとイフェンプロジルの R domain 上の結合部位を、種々の変異 NMDA 受容体を用いて決定した。モレキュラーモデリングにより、GluN1 サブユニットと GluN2B サブユニットからなる R domain ヘテロマーはスペルミンの結合により開いた形となり、一方、イフェンプロジルの結合により閉じた立体構造となった。このことは、スペルミンにより NMDA 受容体が活性化されることと、

イフェンプロジルにより阻害される事実と良く一致した(図2)。

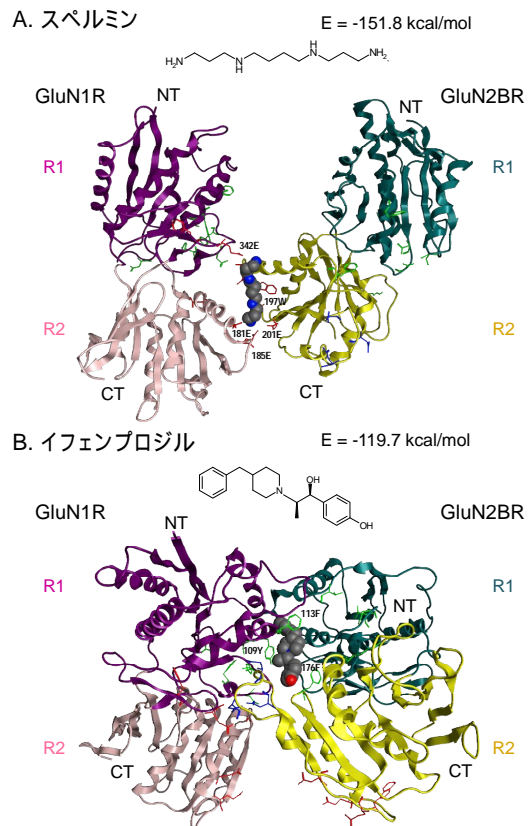


図2. NMDA 受容体の調節領域 R domain への活性化剤スペルミン及び阻害剤イフェンプロジルの結合と構造変化

## アクロレインの細胞障害機序解明

マウス乳がん由来 FM3A 細胞及びマウス神経芽細胞腫 Neuro2a を長期間にわたり、暴露するアクロレインの濃度を少しずつ上昇させることにより、アクロレイン耐性株を分離した。いずれの耐性株においても、アクロレインに対する IC<sub>50</sub> 値が約 2 倍となった。これら耐性株のアクロレイン耐性メカニズムは細胞内グルタチオン量の上昇に基づいていた。アクロレインの毒性解除物質がグルタチオンであることが明らかとなった。

ポリアミンの酸化分解により生じるアクロレインは強い細胞毒性を示し、特に蛋白質を不活化する。細胞障害を引き起こす際にどの蛋白質がアクロレイン抱合を受け不活化されるかを FM3A 細胞を用いて検討したところ、glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) がアクロレイン化を受け、更に活性中心の Cys-150 及び Cys-282 がアクロレイン化アミノ酸残基であることを見出した。GAPDH がアクロレイン化されると、核に移行し、アポトーシスを引き起こすことが明らかとなった。

## (3) 大腸菌のプトレスシン取り込み系の生理機能解明

大腸に存在する2種のプトレスシン輸送系 PotFGHI と PuuP の生理機能を検討した。培地にグルコースが存在するときは、PuuP の発現は抑えられ、PotFGHI 系が細胞内のポリアミン至適濃度を維持するために機能すること、及び、培地のグルコースが枯渇し、培地にプトレスシンが存在すると、PuuP がプトレスシンを取り込みエネルギー源として利用することを明らかにした(図3)。

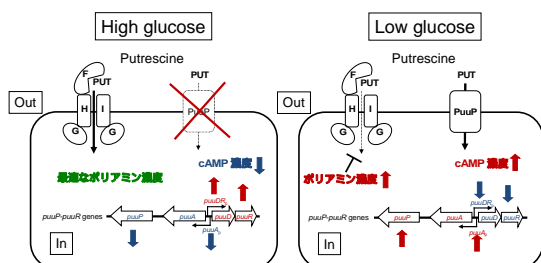


図3 . PotFGHI と PuuP の生理機能

グルコース存在下において、PotFGHI がプトレスシン輸送蛋白質として主に働き、細胞内ポリアミン量を至適濃度に保つのに対し、グルコース非存在下においては、PuuP がプトレスシンを栄養源として取り込み、細胞増殖を維持していることが明らかになった。

#### 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25件)

- (1) Mizoi, M., Yoshida, M., Saiki, R., Waragai, M., Uemura, K., Akatsu, H., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Distinction between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease by CSF amyloid  $\beta$ 40 and  $\beta$ 42, and protein-conjugated acrolein. **Clin. Chim. Acta** **430**, 150-155 (2014) 査読有
- (2) Terui, Y., Saroj, S. D., Sakamoto, A., Yoshida, T., Higashi, K., Kurihara, S., Suzuki, H., Toida, T., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Properties of putrescine uptake by PotFGHI and PuuP and their physiological significance in *Escherichia coli*. **Amino Acids** **46**, 661-670 (2014) 査読有
- (3) Saiki, R., Hayashi, D., Ikuo, Y., Nishimura, K., Ishii, I., Kobayashi, K., Chiba, K., Toida, T., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Acrolein stimulates the synthesis of IL-6 and CRP in thrombosis model mice and cultured cells. **J. Neurochem.** **127**, 652-659 (2013) 査読有
- (4) Hayashi, Y., Sugiyama, H., Suganami, A., Higashi, K., Kashiwagi, K., Igarashi, K., and Kawauchi, S.: Prediction of the interaction between spermidine and G-G mismatch containing acceptor stem in tRNA<sup>Leu</sup>: Molecular modeling, density functional theory, and molecular dynamics study. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** **441** (4) 999-1004 (2013) 査読有
- (5) Niiyama, M., Sugiyama, S., Hirose, M., Ishikawa, S., Tomitori, H., Higashi, K., Yamashita, T., Adachi, H., Takano, K., Murakami, S., Murata, M., Inoue, T., Mori, Y., Kashiwagi, K., Matsumura, H., and Igarashi, K.: Expression, purification, crystallization, and preliminary crystallographic analysis of spermidine acetyltransferase from *Escherichia coli*. **Acta Crystallogr. F69**, 884-887 (2013) 査読有
- (6) Kummasook, A., Cooper, C. R. Jr., Sakamoto, A., Terui, Y., Kashiwagi, K., and Vanittanakorn, N. Spermidine is required for morphogenesis in the human pathogenic fungus, *Penicillium marneffeii*. **Fungal Genet. Biol.** **58-59**, 25-32 (2013) 査読有
- (7) Yamashita, T., Nishimura, K., Saiki, R., Okudaira, H., Tome, M., Higashi, K., Nakamura, M., Terui, Y., Fujiwara, K., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Role of polyamines at the G<sub>1</sub>/S boundary and G<sub>2</sub>/M phase of the cell cycle. **Int. J. Biochem. Cell Biol.** **45**, 1042-1050 (2013) 査読有
- (8) Saiki, R., Yoshizawa, Y., Minarini, A., Milelli, A., Marchetti, C., Tumiatti, V., Toida, T., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: In vitro and in vivo evaluation of polymethylene tetraamine derivatives as NMDA receptor channel blockers. **Bioorg. Med. Chem. Lett.** **23**, 3901-3904 (2013) 査読有
- (9) Kawashima, E., Nakanishi, Y., Terui, Y., Tomitori, H., Kashiwagi, K., Ohba, Y., and Kamaike, K.: Synthesis and evaluation of pyrrole polyamide-2'-deoxyguanosine 5'-phosphate hybrid. **Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids** **32**, 196-205 (2013) 査読有
- (10) Nakamura, M., Tomitori, H., Suzuki, T., Sakamoto, A., Terui, Y., Saiki, R., Dohmae, N., Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Inactivation of GAPDH as one mechanism of acrolein toxicity. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** **430**, 1265-1271 (2013) 査読有
- (11) Sakamoto, A., Terui, Y., Yamamoto, T., Kasahara, T., Nakamura, M., Tomitori, H., Yamamoto, K., Michael, A. J.,

- Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Enhanced biofilm formation and/or cell viability by polyamines through stimulation of response regulators UvrY and CpxR in the two-component signal transducing systems, and ribosome recycling factor. **Int. J. Biochem. Cell Biol.** **44**, 1877-1886 (2012) 査読有
- (12) Tomitori, H., Suganami, A., Saiki, R., Mizuno, S., Yoshizawa, Y., Masuko, T., Tamura, Y., Nishimura, K., Toida, T., Williams, K., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Structural change of R domain heterodimer of NMDA receptor GluN1 and GluN2B through binding of spermine and ifenprodil. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** **343**, 82-90 (2012) 査読有
- (13) Waragai, M., Yoshida, M., Mizoi, M., Saiki, R., Kashiwagi, K., Takagi, K., Arai, H., Tashiro, J., Hashimoto, M., Iwai, N., Uemura, K., and Igarashi, K.: Increased protein-conjugated acrolein and amyloid- $\beta_{40/42}$  ratio in plasma of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **J. Alzheimer's Dis.** **32**, 33-41 (2012) 査読有
- (14) Yoshida, M., Mikami, T., Higashi, K., Saiki, R., Mizoi, M., Fukuda, K., Nakamura, T., Ishii, I., Nishimura, K., Toida, T., Tomitori, H., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Inverse correlation between stroke and urinary 3-hydroxypropyl mercapturic acid, an acrolein-glutathione metabolite. **Clin. Chim. Acta** **413**, 753-759 (2012) 査読有
- (15) Terui, Y., Akiyama, M., Sakamoto, A., Tomitori, H., Yamamoto, K., Ishihama, A., Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Increase in cell viability by polyamines through stimulation of the synthesis of ppGpp regulatory protein and  $\omega$  protein of RNA polymerase in *Escherichia coli*. **Int. J. Biochem. Cell Biol.** **44**, 412-422 (2012) 査読有
- (16) Tomitori, H., Nakamura, M., Sakamoto, A., Terui, Y., Yoshida, M., Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Augmented glutathione synthesis decreases acrolein toxicity. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** **418**, 110-115 (2012) 査読有
- (17) Tomitori, H., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Structure and function of polyamine-amino acid antiporters CadB and PotE in *Escherichia coli*. **Amino Acids**, **42**, 733-740 (2012) 査読有
- (18) Masuko, T., Suzuki, T., Miyake, M., Kusama-Eguchi, K., Kizawa, Y., Tomono, K., Kashiwagi, K., Igarashi, K., Kusama, T.: Antagonism of NMDA receptors by butanesulfonyl-homospermine guanidine and neuroprotective effects in in vitro and in vivo. **Neurosci Lett.** **506**, 251-255 (2012) 査読有
- (19) Yamamichi, S., Jinno, Y., Haraya, N., Oyoshi, T., Tomitori, H., Kashiwagi, K., and Yamanaka, M.: Separation of proteins using supramolecular gel electrophoresis. **Chem. Commun.** **47**, 10344-10346 (2011) 査読有
- (20) Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Protein-conjugated acrolein as a biochemical marker of brain infarction. **Mol. Nutr. Food Res.** **55**, 1332-1341 (2011) 査読有
- (21) Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Characterization of genes for polyamine modulon. **Methods Mol. Biol.** **720**, 51-65 (2011) 査読有
- (22) Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Identification and assays of polyamine transport systems in *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae*. **Methods Mol. Biol.** **720**, 295-308 (2011) 査読有
- (23) Igarashi, K., and Kashiwagi, K.: Use of polyamine metabolites as markers for stroke and renal failure. **Methods Mol. Biol.** **720**, 395-408 (2011) 査読有
- (24) Saiki, R., Park, H., Ishii, I., Yoshida, M., Nishimura, K., Toida, T., Tatsukawa, H., Kojima, S., Ikeguchi, Y., Pegg, A. E., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Brain infarction correlates more closely with acrolein than with reactive oxygen species. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** **404**, 1044-1049 (2011) 査読有
- (25) Yoshida, M., Mizoi, M., Saiki, R., Kobayashi, E., Saeki, N., Wakui, K., Kusaka, T., Takizawa, H., Kashiwado, K., Suzuki, N., Fukuda, K., Nakamura, T., Watanabe, S., Tada, K., Tomitori, H., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Relationship between metabolic disorders and relative risk values of brain infarction estimated by protein-conjugated acrolein, IL-6 and CRP together with age. **Clin. Chim. Acta** **412**, 339-342 (2011) 査読有
- [学会発表](計53件)
- (1) 山本 拓, 吉田健人, 照井祐介, 坂本明彦, 山本兼由, 石浜 明, 鈴木秀之, 五十嵐一衛, 柏木敬子: 酸化ストレス下におけるポリアミンモジュロンの生理的

- 役割解明. 日本ポリアミン学会第 5 回年会 2014 年 1 月 23 日 銚子・千葉科学大学
- (2) 中村瑞穂, 坂本明彦, 照井祐介, 富取秀行, 齋木遼太郎, 吉田 円, 五十嵐一衛, 柏木敬子: アクロレイン耐性細胞 Neuro2a-ATD-2 の毒性解除機構の解明. 日本ポリアミン学会第 5 回年会 2014 年 1 月 24 日 銚子・千葉科学大学
- (3) 照井祐介, 坂本明彦, 玉田朗人, 市原朋昌, 山本 拓, 山本兼由, 石浜 明, 五十嵐一衛, 柏木敬子: 酸化ストレス下における大腸菌のポリアミンの生存率維持の役割. 第 86 回日本生化学会大会 2013 年 9 月 13 日 横浜・パシフィコ横浜
- (4) Kashiwagi, K., Yamashita, T., Nishimura, K., Saiki, R., Okudaira, H., Tome, M., Higashi, K., Nakamura, M., Terui, Y., Fujiwara, K., Igarashi, K.: Role of polyamines at the G<sub>1</sub>/S boundary and G<sub>2</sub>/M phase of the cell cycle. 2013 Gordon Research Conference on Polyamines, Waterville Valley, NH, USA, 2013 年 6 月 16 ~ 20 日
- (5) 照井祐介, Sunil D. Saroj, 坂本明彦, 吉田健人, 東 恭平, 齋木遼太郎, 栗原新, 鈴木秀之, 戸井田敏彦, 柏木敬子, 五十嵐一衛: 大腸菌プトレスシン輸送蛋白質 PotFGHI 及び P<sub>u</sub>uP の生理的意義の解明. 日本薬学会第 133 年会 2013 年 3 月 30 日 横浜・パシフィコ横浜
- (6) 柏木敬子, 五十嵐一衛: 大腸菌及び動物細胞におけるポリアミンによる翻訳の効率化機構 シンポジウム「神秘の生理活性物質ポリアミン研究の新展開」日本農芸化学会 2013 仙台大会 招待講演 2013 年 3 月 27 日 東北大学川内キャンパス
- (7) 中村瑞穂, 富取秀行, 鈴木健裕, 照井祐介, 齋木遼太郎, 堂前 直, 五十嵐一衛, 柏木敬子: GAPDH を介したアクロレイン毒性機序の解明. 日本ポリアミン学会第 4 回大会 2013 年 1 月 25 日 松島・ホテル大観荘
- (8) 坂本明彦, 照井祐介, 山本 拓, 笠原拓馬, 富取秀行, 山本兼由, 石浜 明, 五十嵐一衛, 柏木敬子: ポリアミンによるバイオフィーム形成能及び生存率の上昇. 第 85 回日本生化学会大会 2012 年 12 月 15 日 マリンメッセ福岡
- (9) Kashiwagi, K., Tomitori, H., Suganami, A., Saiki, R., Mizuno, S., Yoshizawa, Y., Masuko, T., Tamura, Y., Nishimura, K., Toida, T., Williams, K., Igarashi, K.: Structural change of R domain heterodimer of NMDA receptor GluN1 and GluN2B through binding of spermine and ifenprodil. International Congress on “Polyamines: Biological and Clinical Perspectives”, Istanbul, Turkey, 2012 年 9 月 3 日 Istanbul Kültür University
- (10) 坂本明彦, 照井祐介, 山本 拓, 笠原拓馬, 富取秀行, 山本兼由, 石浜 明, 五十嵐一衛, 柏木敬子: ポリアミンによる大腸菌二成分制御系蛋白質 UvrY 及び CpxR 合成促進に基づくバイオフィーム形成上昇. 日本薬学会第 132 年会 2012 年 3 月 29 日 北海道大学高等教育推進機構
- (11) 富取秀行, 中村瑞穂, 坂本明彦, 照井祐介, 吉田 円, 柏木敬子, 五十嵐一衛: マウス神経芽細胞腫及びマウス乳がん細胞におけるアクロレイン毒性の解毒機構. 日本ポリアミン学会第 3 回年会 2012 年 1 月 26 日 さいたま市民会館おみや小ホール
- (12) 坂本明彦, 照井祐介, 秋山真律子, 富取秀行, 山本兼由, 石浜 明, 五十嵐一衛, 柏木敬子: ポリアミンによる ppGpp の合成促進及び RpoZ-ppGpp 複合体を介した RNA 合成調節による大腸菌の生存率上昇. 第 84 回日本生化学会大会 2011 年 9 月 23 日 国立京都国際会館
- (13) 柏木敬子, 五十嵐一衛: 原核細胞と真核細胞のポリアミンモジュロン: ポリアミンによる遺伝子発現制御の包括的理解. 第 84 回日本生化学会大会 シンポジウム「いろいろな生物に見られるポリアミンの多様な機能と代謝」シンポジスト 2011 年 9 月 21 日 国立京都国際会館
- (14) Kashiwagi, K., Mizuno, S., Tomitori, H., Yoshizawa, Y., Han, X., Higashi, K., Saiki, R., Nishimura, K., Toida, T., Williams, K., Igarashi, K.: Structure and functions of R domains of NMDA receptors NR1 and NR2B. 2011 Gordon Research Conference on Polyamines, Waterville Valley, NH, USA 2011 年 6 月 20 ~ 23 日 Waterville Valley Resort

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

柏木 敬子 (KASHIWAGI, Keiko)  
千葉科学大学・薬学部・教授  
研究者番号: 80169424

### (3) 連携研究者

富取 秀行 (TOMITORI, Hideyuki)  
元千葉科学大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 30337381

### (3) 連携研究者

照井 祐介 (TERUI, Yusuke)  
千葉科学大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 60433687