

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590943

研究課題名(和文) p53活性化因子HIPK2のRNAプロセッシングを介した新たな大腸がん抑制機構

研究課題名(英文) Identification of a novel tumor suppressive function of HIPK2 through RNA processing

研究代表者

増田 清士(MASUDA, Kiyoshi)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・講師

研究者番号：00457318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：選択的スプライシング因子SRSF3をノックダウンすると、p53活性化因子HIPK2の新規isoform(HIPK2-e8)が誘導され、細胞周期が停止し、アポトーシスが誘導された。HIPK2-e8を大腸がん細胞株HCT116に過剰発現すると細胞周期制御因子やアポトーシス制御因子の発現が変動した。また、HIPK2ファミリーはヘテロクロマチン構成因子HP1と結合し、これをリン酸化することでクロマチンリモデリングを促進し、DNA修復を制御することが明らかとなった。以上のことから、HIPK2は大腸がん細胞株でクロマチン構造制御を介して広範囲の遺伝子発現を制御している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We found that SRSF3 knockdown produced a novel variant of homeodomain-interacting protein kinase-2 (HIPK2), HIPK2-e8, through alternative splicing and induced G1 arrest and apoptosis in HCT116 cells. Overexpression of HIPK2-e8 modulated the expression of genes encoding cell cycle and apoptosis regulators. Moreover, proteomic analysis of HIPK2-associated proteins using liquid chromatography-tandem mass spectrometry identified heterochromatin protein 1 (HP1) as a novel target for HIPK2. HIPK2 interaction with HP1 induced phosphorylation of HP1, triggered release of HP1 from histone H3K9me3 and suppressed H2A.X accumulation. Our results revealed the possibility as HIPK2 may regulate global gene expression through chromatin remodeling in colon cancer cells.

研究分野：RNA生物学

キーワード：RNAプロセッシング 選択的スプライシング HIPK2

1. 研究開始当初の背景

選択的スプライシングは、様々な環境変化に対応して組織・細胞特異的に遺伝子を調節し、細胞の phenotype を変化させる。ヒト全遺伝子の約 70% 以上の遺伝子は、選択的スプライシングにより調節されており、選択的スプライシングの異常と発がんや神経疾患の関連性が注目されている。しかし、その反応は、転写制御から RNA 代謝全般に連動する複雑な反応であるため、解析が難しく、「選択的スプライシングと発がん」はこれからの重要な研究課題となっている。

我々はこれまで、大腸がん細胞の「悪性化プログラム」について、主に non-coding RNA や RNA 結合蛋白質による遺伝子発現の転写後調節機構の研究を行ってきた。この研究過程で、選択的スプライシング因子 SRSF3 をノックダウンすると、p53 活性化因子である homeodomain-interacting protein kinase 2 (HIPK2) の exon 8 の 5'81 塩基をスキップした新規 isoform (HIPK2- Δ 8) が誘導され、細胞周期が停止し、アポトーシスが誘導されることを見いだした。

HIPK2 は、NK-3、HDAC、Groucho などのホメオドメイン転写因子の corepressor または coactivator として遺伝子発現を広範囲に制御する。また、HIPK2 は DNA 障害時に p53 の Ser46 をリン酸化しアポトーシスを誘導する重要なキナーゼである (Oncogene 2010)。正常型 p53 発現大腸がん細胞株 (HCT116、RKO) に、上述の exon 8 の 81 塩基を標的とした siRNA を用い、完全長 isoform (HIPK2-FL) のみ特異的にノックダウンすると、G1 arrest とアポトーシスが誘導された。さらに、p53 null HCT116 細胞と変異型 p53 発現大腸がん細胞株 (HT-29、T84、Caco-2、SW480) も同様に G1 arrest とアポトーシスを誘導すること、HCT116 細胞に HIPK2- Δ 8 を過剰発現させると、核内で p53 とは異なる局在を示すことから、HIPK2- Δ 8 は p53 非依存性に細胞周期停止とアポトーシスを誘導すると考えた。

これらの結果から、HIPK2- Δ 8 は、野生型および変異型 p53 の両方のがん細胞に対する強力ながん抑制作用を有する因子と考え、HIPK2 の RNA プロセッシングを介した新たな発がん制御機構の解明とその臨床応用を目指した。

2. 研究の目的

本研究では、HIPK2- Δ 8 がもつ未知の機能を解明するために、

- (1) HIPK2- Δ 8 による細胞周期停止およびアポトーシス誘導の分子機構の解明
- (2) 81 塩基 (27 アミノ酸) の欠損によるタンパク質-タンパク質相互作用の変化
- (3) in vivo における HIPK2- Δ 8 の機能の検証を行う。

また、HIPK2- Δ 8 のがん抑制機能を利用した新たな大腸がん治療を確立するために、HIPK2-FL を標的とした siRNA を用いて、

- (4) HIPK2-FL に対する siRNA の機能配列の特定と、移植実験での有効性の検討

さらに、ヒト正常組織およびがん組織を搭載した Tissue array と臨床検体を用いて

- (5) HIPK2 遺伝子の選択的スプライシング異常の臨床医学的意義を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) HIPK2- Δ 8 による細胞周期停止の分子機構の解明

HIPK2-FL siRNA 細胞と HIPK2- Δ 8 過剰発現細胞で、細胞周期制御因子の発現が抑制されていることをリアルタイム PCR 法およびウェスタンブロット法を用いて確認する。また、ヌードマウスの皮下に HIPK2- Δ 8 の安定過剰発現細胞およびコンディショナルノックアウト細胞を移植し、腫瘍径の変化を経時的に観察する。

- (2) HIPK2- Δ 8 による IFN 腫瘍抑制経路の活性化の検討

マイクロアレイを用いた網羅的解析から、HIPK2-FL siRNA 細胞で STAT4、IFNAR2 の発現が上昇しており、IFN 腫瘍抑制経路が恒常的に活性化していることが示唆される。HIPK2-FL siRNA 細胞と HIPK2- Δ 8 過剰発現細胞で、STAT4、IFNAR2 の発現が上昇していることをリアルタイム PCR およびウェスタンブロット法を用いて確認する。次に、STAT4 を介した IFN 誘導遺伝子の転写亢進を、IFN 誘導遺伝子が共通して持つ転写因子結合配列 (ISRE、GAS) をルシフェラーゼ遺伝子のプロモーター領域に組み込んだレポーターベクターを用いて確認する。HIPK2-FL siRNA 細胞と HIPK2- Δ 8 過剰発現細胞にこれらのレポーターベクターを遺伝子導入し、IFN で処理した後、ルシフェラーゼアッセイを行い、IFN 誘導遺伝子の転写活性を解析する。さらに、HIPK2- Δ 8 過剰発現細胞での IFN 誘導遺伝子の発現亢進の解析を行う。HIPK2- Δ 8 過剰発現細胞を IFN 処理した後 RNA を抽出し、IFN 誘導遺伝子のうち OAS1、OAS2、MX1、IFITM1、ISGF3 γ の発現をリアルタイム PCR 法で解析する。

- (3) HIPK2- Δ 8 の制御する転写因子の同定

質量分析を用いて、HIPK2- Δ 8 と特異的に結合する転写因子を網羅的に検索する。FLAG タグのついた HIPK2- Δ 8 を過剰発現した細胞から蛋白質を抽出し、抗 FLAG 抗体を用いて免疫沈降を行う。これを TOF-MS 法を用いて質量分析を行い、結合する転写因子を同定する。さらに、同定された転写因子の過剰発現細胞、およびノックダウン細胞における、これらの因子の HIPK2- Δ 8 によるがん抑制機能への影響を細胞周期はフローサイトメーターで、アポトーシス細胞は TUNEL 法で検討する。

- (4) microRNA チップを用いた細胞内 microRNA 発現の網羅的解析

microRNA はがん促進性およびがん抑制性 RNA として機能し、種々の標的遺伝子の発現を制御している。HIPK2- Δ 8 が microRNA 遺伝子のトランス因子を制御し、microRNA の細胞内発現を変動している可能性が示唆される。

HIPK2- Δ e8 の過剰発現による細胞内 microRNA の発現変動を網羅的に解析する。HIPK2- Δ e8 過剰発現 HCT116 細胞と、コントロール HCT116 細胞より RNA を抽出し、各々の microRNA 発現パターンを解析する。HIPK2- Δ e8 過剰発現 HCT116 細胞でのみ有意に発現変動がみられた microRNA は、miRBase をはじめとしたデータベースを用いて解析を行い、ターゲットとなる遺伝子を特定する。

(5) HIPK2-FL を分子標的とした siRNA の有効性の検討

これまでの研究成果から大腸がん細胞で HIPK2-FL を特異的にノックダウンすると、細胞周期停止とアポトーシスが著明に誘導された。in vitro で確認された HIPK2-FL siRNA の大腸がん抑制効果を、ヌードマウスを用いて in vivo で検討する。まず、HCT116 細胞をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍を形成させる。腫瘍が 40mm³ に達した段階で、コントロール siRNA 投与群、HIPK2-FL siRNA 投与群、HIPK2-all siRNA 投与群に分け、各々腹腔内投与を行い、腫瘍の大きさの変化を経時的に観察を行う。また、これらの腫瘍を摘出し、アポトーシス細胞数の変化を評価する。アポトーシス細胞は TUNEL 法を用いて行う。

(6) ヒトがん組織における再現性の検討

各種臓器由来がん組織および正常組織切片を搭載した Tissue array と臨床検体を用いて、得られたデータの臨床医学的意義を検討する。HIPK2-FL および HIPK2- Δ e8 特異的なプローブを用いて in situ ハイブリダイゼーション法を行い、がん及び正常組織での HIPK2 isoform の発現パターンを網羅的に解析する。また、組織から RNA と蛋白質を抽出し、ウェスタンブロット、ノーザンブロット法を用いて、がん化との相関関係をj確認する。

4. 研究成果

(1) HIPK2- Δ e8 による細胞周期およびアポトーシス制御機構の解明

HIPK2- Δ e8 を大腸がん細胞株 HCT116 に過剰発現すると G1 arrest とアポトーシスが誘導された。この際 p53 の活性化が見られないこと、p53 ノックアウト HCT116 細胞でも同様の結果が確認されることから、HIPK2- Δ e8 によるアポトーシス誘導は p53 非依存性であることが示唆された。マイクロアレイを用いた検討で、HIPK2- Δ e8 発現細胞では KRAS、FOS、Cyclin D1 などの細胞周期制御因子やアポトーシス制御因子の発現が mRNA レベルで変動することを見いだした。

(2) HIPK2 と特異的に結合するクロマチン制御因子の発見

FLAG タグを付加した HIPK2-FL または HIPK2- Δ e8 発現プラスミドを HCT116 細胞および HEK293T 細胞に遺伝子導入し、FLAG 抗体を用いて免疫沈降を行ったところ、22kDa 付近

に HIPK2 特異的なバンドを認めた。質量分析を用いた解析でヘテロクロマチン構成因子である heterochromatin protein 1 γ と同定した(図 C)。一方、各 HIPK2 isoform と他の HP ファミリー蛋白質 (HP1 α 、HP1 β) との結合は確認されなかった。また蛍光顕微鏡を用いた検討で、各 HIPK2 isoform と HP1 γ は形態的に核内でスペckル状に発現し、共局在することを確認した。また、各 HIPK2 isoform は HP1 γ の蛋白質結合ドメインに特異的に結合することを見いだした。

(3) HIPK2 によるクロマチンリモデリングを介した DNA 修復経路の発見

HIPK2-FL および HIPK2- Δ e8 ノックダウン

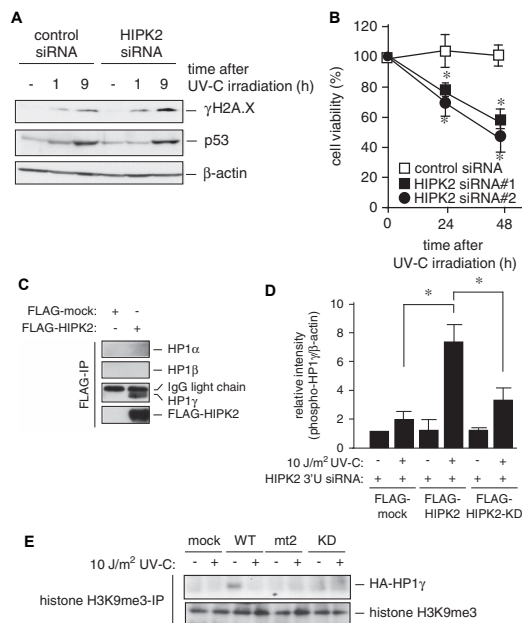


図 当該研究で明らかとなったこと (Oncogene, 2014)

HCT116 細胞および *hipk1*^{-/-}/*hipk2*^{-/-} マウス由来線維芽細胞に低用量の紫外線 (UV-C) を照射すると、紫外線誘発性 DNA 損傷である (6-4) photoproducts (6-4PP) と DNA の 2 重鎖切断によるリン酸化 (Ser139) ヒストン H2A.X (gH2A.X) が除去されず集積し (図 A)、アポトーシスが誘導された (図 B)。p53 ノックアウト HCT116 (HCT p53^{-/-}) 細胞でも同様の結果が得られたことから、これらの現象は p53 非依存性であると考えた。一方、高用量 UV-C 照射後の HIPK2 ノックダウン細胞では、コントロールに比較してアポトーシス誘導が抑制され細胞数が維持された (図 B)。一方、HIPK2 を過剰発現すると UV-C 照射による gH2A.X の集積が抑制された。

phos-tag を用いたウェスタンブロット法と in vitro kinase assay により、低用量 UV-C 照射によって HIPK2 が HP1 γ をリン酸化することを確認した (図 D)。HP1 γ のリン酸化は HIPK2 のキナーゼ活性ドメインに変異を導入すると消失した (図 D)。HP1 γ をノックダウンすると、HIPK2 ノックダウンと同様に低用量 UV-C 照射によるアポトーシスと γ H2A.X の集積が誘導された。

免疫沈降法とクロマチン分画法により、HIPK2 は低用量 UV-C 照射によって HP1 γ とトリメチル化 (Lys9) ヒストン H3 の結合を阻害し (図 E)、

HP1 γ をクロマチンから解離させた。

これらの結果から、HIPK1-HP1 γ 経路はクロマチンリモデリングを介して低用量UV-C照射によるDNA障害修復を制御していることが示唆された(Akaike et al. Oncogene. 2014)。

以上のことから、HIPK2 遺伝子の新しい細胞内機能を見だし、HIPK2-FL および HIPK2- Δ e8 が大腸がん細胞株においてクロマチン構造制御を介して広範囲の遺伝子発現を制御している可能性があるという重要な知見を得ることができた。

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 17 件)

- 1) Akaike Y, Kuwano Y, Nishida K, Kurokawa K, Kajita K, Kano S, Masuda K, Rokutan K. Homeodomain-interacting protein kinase 2 regulates DNA damage response through interacting with heterochromatin protein 1gamma. Oncogene. 2014 (in press) 査読有り
- 2) Shoda K, Masuda K, Ichikawa D, Arita T, Miyakami Y, Watanabe M, Konishi H, Issei Imoto I, Otsuji E. HER2 amplification detected in the circulating DNA of patients with gastric cancer: a retrospective pilot study. 2014. Gastric Cancer. (in press) 査読有り
- 3) Kuwano Y, Nishida K, Kajita K, Satake Y, Akaike Y, Fujita K, Kano S, Masuda K, Rokutan K. Transformer 2 β and miR-204 regulate apoptosis through competitive binding to 3' UTR of BCL2 mRNA. 2014. Cell Death Differ. 22(5):815-825. 査読有り
- 4) Akaike Y, Masuda K, Kuwano Y, Nishida K, Kajita K, Kurokawa K, Satake Y, Shoda K, Imoto I, Rokutan K. 2014. HuR regulates alternative splicing of the TRA2beta gene in human colon cancer cells under oxidative stress. Mol Cell Biol. 34:2857-2873. 査読有り
- 5) Kano S, Nishida K, Kurebe H, Nishiyama C, Kita K, Akaike Y, Kajita K, Kurokawa K, Masuda K, Kuwano Y, Tanahashi T, Rokutan K. 2014. Oxidative stress-inducible truncated serine/arginine-rich splicing factor 3 regulates interleukin-8 production in human colon cancer cells. Am J Physiol Cell Physiol. 306:C250-262. 査読有り
- 6) Mitsui SN, Yasue A, Masuda K, Watanabe K, Horiuchi S, Imoto I, Tanaka E. 2014. Novel PAX9 Mutations Cause Non-syndromic Tooth Agenesis. J Dent Res. 93(3):245-249 査読有り
- 7) Honda M, Kuwano Y, Katsuura-Kamano S, Kamezaki Y, Fujita K, Akaike Y, Kano S, Nishida K, Masuda K, Rokutan K. 2013. Chronic academic stress increases a group of microRNAs in peripheral blood. PLoS One. 8:e75960. 査読有り
- 8) Kajita K, Kuwano Y, Kitamura N, Satake Y, Nishida K, Kurokawa K, Akaike Y, Honda M, Masuda K, Rokutan K. 2013. Ets1 and heat shock factor 1 regulate transcription of the Transformer 2beta gene in human colon cancer cells. J Gastroenterol. 48:1222-1233. 査読有り
- 9) Kano S, Nishida K, Nishiyama C, Akaike Y, Kajita K, Kurokawa K, Masuda K, Kuwano Y, Tanahashi T, Rokutan K. 2013. Truncated serine/arginine-rich splicing factor 3 accelerates cell growth through up-regulating c-Jun expression. J Med Invest. 60:228-235. 査読有り
- 10) Kurokawa K, Akaike Y, Masuda K, Kuwano Y, Nishida K, Yamagishi N, Kajita K, Tanahashi T, Rokutan K. 2013. Downregulation of serine/arginine-rich splicing factor 3 induces G1 cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells. Oncogene. 33(11):1407-1417 査読有り
- 11) Masuda K, Kuwano Y, Nishida K, Rokutan K. 2013. Application of DNA microarray technology to gerontological studies. Methods Mol Biol. 1048:285-308. 査読有り
- 12) Masuda K, Kuwano Y, Nishida K, Rokutan K, Imoto I. 2013. NF90 in posttranscriptional gene regulation and microRNA biogenesis. Int J Mol Sci. 14:17111-17121. 査読有り
- 13) Yamagishi N, Teshima-Kondo S, Masuda K, Nishida K, Kuwano Y, Dang DT, Dang LH, Nikawa T, Rokutan K. 2013. Chronic inhibition of tumor cell-derived VEGF enhances the malignant phenotype of colorectal cancer cells. BMC Cancer. 13:229. 査読有り
- 14) Katsuura S, Kuwano Y, Yamagishi N, Kurokawa K, Kajita K, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Tanahashi T, Rokutan K. 2012. MicroRNAs miR-144/144* and miR-16 in peripheral blood are potential biomarkers for naturalistic stress in healthy Japanese medical students. Neurosci Lett. 516:79-84. 査読有り
- 15) Kurokawa K, Tanahashi T, Ima T, Yamamoto Y, Akaike Y, Nishida K, Masuda K, Kuwano Y, Murakami Y, Fukushima M, Rokutan K. 2012. Role of miR-19b and its target mRNAs in 5-fluorouracil resistance in colon cancer cells. J Gastroenterol. 47:883-895. 査読有り
- 16) Masuda K, Kuwano Y, Nishida K, Rokutan K. 2012. General RBP expression in human

- tissues as a function of age. Ageing Res Rev. 11:423-431. 査読有り
- 17) Park YM, Hwang SJ, Masuda K, Choi KM, Jeong MR, Nam DH, Gorospe M, Kim HH. 2012. Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein C1/C2 Controls the Metastatic Potential of Glioblastoma by Regulating PDCD4. Mol Cell Biol. 32:4237-4244. 査読有り
- [学会発表] (計20件)
- 1) 増田清土 転写後調節異常による老化関連疾患の発症機構の解明 脳心血管抗加齢研究会 2014、2014年12月6日～12月7日、梅田スカイビル(大阪府大阪市)
- 2) Masuda K, Shoda K, Hamada J, Imoto I A novel RNA binding protein, SSP-1, induced cell growth in squamous cell carcinoma modulating cancer-associated gene expression in posttranscriptional mechanism 第37回日本分子生物学会年会、2014年11月25日～11月27日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 3) Kano S, Nishida K, Satake Y, Fujita K, Itai M, Naruto T, Masuda K, Kuwano Y, Rokutan K Analysis of function transcribed ultraconserved regions of SR protein family Cell Symposia Regulatory RNAs、2014年10月19日～10月21日、パークレー(アメリカ)
- 4) Kuwano Y, Satake Y, Kano S, Fujita K, Itai M, Nishida K, Naruto T, Masuda K, Rokutan K Transformer 2 β and miR-204 regulate cell death through competitive binding to 3' UTR of BCL2 mRNA Cell Symposia Regulatory RNAs、2014年10月19日～10月21日、パークレー(アメリカ)
- 5) Masuda K, Shoda K, Hamada J, Imoto I An RNA binding protein, SSP1, induced cell growth in squamous cell carcinoma through posttranscriptional regulation Cell Symposia Regulatory RNAs、2014年10月19日～10月21日、パークレー(アメリカ)
- 6) 増田清土、庄田勝俊、濱田隼一、井本逸勢 A novel RNA binding protein, SSP1, induced cell growth in squamous cell carcinoma through posttranscriptional regulation 第73回日本癌学会学術総会、2014年9月25日～9月27日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 7) 増田清土、西田憲生、六反一仁、井本逸勢 RNA結合蛋白質による転写後調節機構の以上と消化器がん発症機構の解明 第100回日本消化器病学会総会、2014年4月23日～4月26日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)
- 8) 増田清土、赤池瑤子、庄田勝俊、村田知慧、田嶋敦、桑野由紀、西田憲生、六反一仁、井本逸勢 HuR stimulates cell growth in colon cancer cells by regulating alternative splicing under oxidative stress 第36回日本分子生物学会年会、2013年12月3日～12月6日、神戸国際会議場・神戸国際展示場・神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)
- 9) 増田清土、西田憲生、六反一仁、井本逸勢 新規RNA結合蛋白質による食道扁平上皮がんの発がん機構の解明 第100回日本消化器病学会四国支部例会、2013年11月23日～11月24日、アルファあなぶきホール(香川県高松市)
- 10) 増田清土、赤池瑤子、庄田勝俊、村田知慧、桑野由紀、西田憲生、田嶋敦、井本逸勢 RNA結合蛋白質HuRによる選択的スプライシング制御機構の解明 第29回日本ストレス学会学術総会、2013年11月8日～11月9日、徳島大学大塚講堂(徳島県徳島市)
- 11) 増田清土、西田憲生、六反一仁、井本逸勢 選択的スプライシング制御因子SRSF3による大腸がん細胞の悪性形質変化誘導の解明 第21回日本消化器関連学会週間、2013年10月9日～10月12日、グランドプリンスホテル新高輪・国際館パミール・グランドプリンスホテル高輪(東京都港区)
- 12) 赤池瑤子、増田清土、本田真奈美、梶田敬介、佐竹譲、黒川憲、山岸直子、西田憲生、桑野由紀、六反一仁 homeodomain-interacting protein kinase 2 (HIPK2)はheterochromatin like protein 1 γ (HP1 γ)と相互作用にDNA修復を制御する 第35回日本分子生物学会年会、2012年12月11日～12月14日、福岡国際会議場・マリンメッセ福岡(福岡県福岡市)
- 13) Masuda K, Akaike Y, Fujita K, Honda M, Satake Y, Kajita K, Nishida K, Kuwano Y, Rokutan K Hu antigen R (HuR) Induces lncRNA (Tra2beta4) by Regulating its Alternative Splicing under Oxidative Stress Cell Symposia Regulatory RNAs、2012年12月2日～12月4日、シツェス(スペイン)
- 14) 赤池瑤子、増田清土、本田真奈美、梶田敬介、佐竹譲、黒川憲、山岸直子、西田憲生、桑野由紀、六反一仁 The Homeodomain-interacting protein kinase 2 (HIPK2) interacts with heterochromatin protein 1 γ (HP1 γ) and regulates DNA repair 第7回臨床ストレス応答学会大会、2012年11月24日～11月25日、東京女子医科大学弥生記念講堂(東京都新宿区)
- 15) 増田清土、西田憲生、六反一仁 酸化ストレスにおける選択的スプライシング制御異

常と消化器がん発症機構の解明 第20回
日本消化器関連学会週間、2012年10月
10日～10月13日、神戸国際会議場・神戸
国際展示場・神戸ポートピアホテル(兵庫
県神戸市)

- 16) Akaike Y, Masuda K, Fujita K, Honda M, Satake Y, Kajita K, Nishida K, Kuwano Y, Rokutan K Hu antigen R (HuR) functions as alternative splicing regulator of Transformer 2-beta (Tra2beta4) in response to Oxidative Stress the 4th EMBO meeting, 2012年9月22日～9月25日、ニース(フランス)
- 17) 増田清士、神田瑞希、赤池揺子、本田真奈美、梶田敬介、佐竹譲、黒川憲、山岸直子、西田憲生、桑野由紀、六反-仁 アドリアマイシンによる、選択的スプライシング制御を介した新たな腫瘍抑制機構 第97回日本消化器学会四国支部例会、2012年6月30日～7月1日、あわぎんホール(徳島県徳島市)
- 18) 黒川憲、増田清士、赤池揺子、梶田敬介、桑野由紀、西田憲生、棚橋俊仁、六反-仁 選択的スプライシング調節因子 SFRS3によるG1/Sチェックポイントとアポトーシスの制御機構 第97回日本消化器学会四国支部例会、2012年6月30日～7月1日、あわぎんホール(徳島県徳島市)
- 19) 赤池揺子、増田清士、本田真奈美、梶田敬介、佐竹譲、黒川憲、山岸直子、西田憲生、桑野由紀、六反-仁 酸化ストレス下での、HuRによるtransformer 2-beta (Tra2β)の選択的スプライシング制御機構 第97回日本消化器学会四国支部例会、2012年6月30日～7月1日、あわぎんホール(徳島県徳島市)
- 20) 梶田敬介、桑野由紀、山岸直子、黒川憲、佐竹譲、赤池揺子、本田真奈美、西田憲生、増田清士、六反-仁 PTC-containing TRA2β4 mRNAによるp21の転写調節を介した細胞老化の制御 第97回日本消化器学会四国支部例会、2012年6月30日～7月1日、あわぎんホール(徳島県徳島市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

増田 清士 (MASUDA, Kiyoshi)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部・講師
研究者番号：00457318

(2) 研究分担者

桑野 由紀 (KUWANO, Yuki)
徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス
研究部・助教
研究者番号：00563454