

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24710222

研究課題名(和文)機能性ペプチドの高精度探索アルゴリズムを用いた翻訳制御抗腫瘍ペプチド探索法の開発

研究課題名(英文)Development of a novel bioinformatics method to identify novel functional peptides in a genome and experimental verification of their anticancer effects

研究代表者

高橋 広夫(TAKAHASHI, HIRO)

千葉大学・園芸学研究科・准教授

研究者番号：30454367

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文):本研究では、バイオインフォマティクスに基づく、塩基配列データベースを横断的に、進化保存的ペプチドを探索するための方法論の開発と同定したペプチドの機能の実験的な検証とおよび、抗がんペプチドの可能性を検討する。

まず、ゲノムの小さなモデル植物のために基礎的な方法論を開発し、改良することで、動植物界に広く応用するための方法論を確立することに成功した。また、本手法の応用により同定したペプチドが機能を有することを確認できた。さらに、これまで、上皮系がん細胞の抗腫瘍効果があるとされていた4EBPペプチドについては、非皮系がん細胞でも効果のあることを実験的に確認することが出来た。

研究成果の概要(英文):The objectives are outlined in the title. Accordingly, we developed a novel bioinformatics method. This method was applicable to various genomes, and the function of the identified peptides was confirmed empirically by a transient in vitro assay. Moreover, we observed in vitro inhibition of growth of a sarcoma, murine sarcoma Sendai (MUSS) by 4E-BP peptides that inhibited the growth of various carcinomas in vitro.

研究分野:バイオインフォマティクス

キーワード:バイオインフォマティクス 翻訳抑制 がん

1. 研究開始当初の背景

近年のマイクロアレイ技術や次世代シーケンサー技術の発展により、膨大なオミックス情報が利用可能になってきたが、十分に活用されていない。そのため、これまでに、様々なバイオインフォマティクス手法が、提案されてきたが、実用的に使用できる手法は限られていた。また、近年、ゲノムのジャンク領域と考えられてきたタンパク質非コード領域に、機能性コード領域が存在することが、少しずつ明らかになってきた。その中には、短い open reading frame (ORF) ペプチドがコードされている領域が存在し、下流のタンパク質の翻訳抑制機能を有していることが、数例発見された。このような短い ORF ペプチドは、疾患と関連するものも一部報告されている。また、これまでに 4E-BP タンパク質由来のペプチド抗がん剤が開発され、卵巣がん細胞株の増殖抑制効果を持つことが示されていた。

2. 研究の目的

本研究では、ゲノム非コード領域における短い ORF ペプチドの中でも、特に、5' 非翻訳領域(untranslated region: UTR)に存在する upstream ORF (uORF) ペプチドに注目し、進化保存性に基づき、website 上に蓄積されている塩基配列ビッグデータを横断解析する方法論の開発と、同定した進化保存的 uORF の実験的な検証、さらに、ペプチド抗がん作用に関する検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 進化保存的 uORF ペプチドの同定法の確立のために、モデル植物であるシロイヌナズナのゲノムから、網羅的に uORF を抽出した。この中から進化保存的 uORF ペプチドを同定するため国立遺伝研究所の管理する DDBJ の Web API を用いて、植物の expressed sequence tags (EST) から、BLAST による相同配列検索を試みた。さらに、BLAST ヒット EST から、終止コドンの保存性の確認、非同義置換率 (K_a)/同義置換率 (K_s) の計算、下流 main ORF (mORF) の相同性確認、双子葉植物で広く保存されている uORF の抽出を行った。このようなパイプラインを BLAST-based algorithm for the identification of upstream open reading frames with conserved amino acid sequences (BAIUCAS) 法と名付け、論文として報告した(論文)。

(2)(1)で同定した進化保存的な uORF ペプチドの機能を、実験的に検証するために、35S プロモーターとレポーター遺伝子としてのルシフェラーゼの間に野生型 uORF 含む 5'UTR と uORF をフレームシフトで破壊した改変 5'UTR の 2 種類を挿入したコンストラクトを設計した。これらのコンストラクトをベクターに組み込み、植物培養細胞 MM2d を用いてトランジェントアッセイを行い、uORF の機能を検証した(図 1 上半分)。

(3)(1)で開発した BAIUCAS 法を、さらに拡張して、シロイヌナズナゲノムの 30 倍のサ

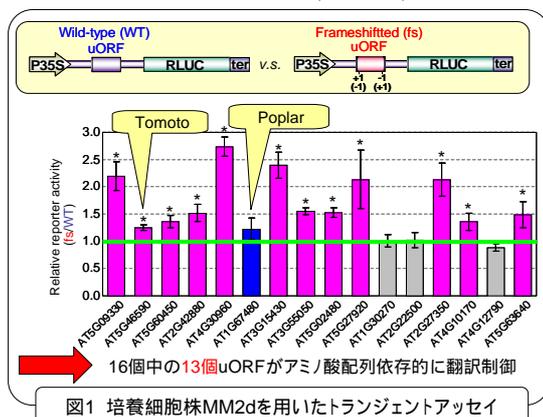
イズを誇るヒトゲノムに応用するために、様々な拡張を施した手法(Evolutionary search for upstream open reading frames with conserved amino acid sequences: ESUCA 法)を開発した。この際、DDBJ のサーバーが一新され、Web API のサービスを停止した関係で、ローカルに BLAST 実行環境を構築したため、安定かつ高速に、相同解析が出来るようになった。拡張のポイントとして、タクソノミ(種分類学)に基づく生物界の詳細なカテゴライズをおこなったこと、EST 配列だけで無く次世代シーケンサー由来の EST に相当する情報である transcriptome shotgun assembly (TSA) を EST と合わせて解析出来るようにすることによる網羅性の大幅拡張、BLAST ヒット EST/TSA から uORF 領域の自動同定機能を追加し、 K_a/K_s 解析シミュレーションを自動化したこと、他生物で融合タンパクを形成するような擬陽性 uORF をあらかじめ除去するための BLASTx を用いた方法論の開発、非常にコンタミが多い EST/TSA の情報におけるデータクレンジング手法の開発など、あげられ、これらの要素技術を ESUCA 法に組み込んだ。

(4) 4E-BP ペプチドは、これまで、癌腫(carcinomas)にしか、応用されてこなかったで、肉腫(sarcomas)に応用可能かを検討した。

4. 研究成果

(1) BAIUCAS 法により、シロイヌナズナから進化保存的な uORF ペプチドを 18 個新たに同定することが出来た(論文)。

(2) (1)で同定した 18 個のうち、16 個について実験的に確認したところ、16 個中の 12 個の uORF は、下流の mORF の翻訳を制御していることを発見した(論文)(図 1 下半分)。このうち、特に、翻訳制御機能の強かった 5 個については、どのアミノ酸が翻訳制御を担っているか詳細に同定した(論文)。

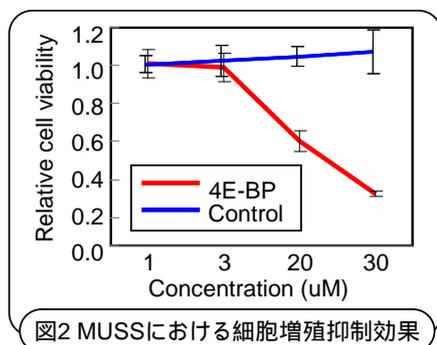


また、図 1 下半分のうち、吹き出しで tomato と表記した AT5G46590 は、シロイヌナズナの uORF の機能は、部分的に壊れている様で、翻訳抑制機能が弱かったが、トマトの相同な uORF を用いることで、強い翻訳抑制効果を検出できた(Noh et al. Plant Biotechnol. in press)。また、青いバーで示した AT1G67480 は、同じくシロイヌナズナでは、uORF の機

能が悪化している様で、統計的な有意差が無かったが、ポプラの uORF はよく保存されており、トランジェントアッセイでは強い翻訳抑制効果を示した(論文投稿準備中)。つまり、16 個実験したうちの 13 個は、翻訳抑制機能を大なり小なり持っているということが判明した。BAIUCAS 法で同定した 18 個のうちの 16 個しか実験をしなかったのは、1 個は翻訳抑制機能以外の機能が予測されたこと、もう 1 個は、18 個の中に類似配列があり、より保存性の高い方のみを実験に使用したため、16 個しか実験を行っていない。

(3) 5 種類の植物ゲノムと 4 種類の動物ゲノムに ESUCA 法を応用することで、動植物界それぞれにおいて、少なくとも 100 種類以上の新規の進化保存的な uORF ペプチドを同定することが出来た。

(4) 4E-BP ペプチドは、肉腫(sarcomas)の一種であるマウス悪性線維性組織球腫(MUSS)の細胞株に対し、強い増殖抑制効果を示したことから、4E-BP ペプチドは、癌腫(carcinomas)だけでなく、肉腫(sarcomas)にも応用可能なことが示唆された。



その他、主な発表論文等にある様に、多数のがんやゲノム非コード領域に関する研究を発表することが出来た。

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 Jo A., Mitani S., Shiba N., Hayashi Y., Hara Y., Takahashi H., Tsukimoto I., Tawa A., Horibe K., Tomizawa D., Taga T., Adachi S., Yoshida T., and *Ichikawa H. High expression of EVI1 and MEL1 is a compelling poor prognostic marker of pediatric AML, *Leukemia*, 29(5), 1076-1083, 2015 **査読有** DOI: 10.1038/leu.2015.5
- 2 Kumasaka M. Y., Yajima I., Iida M., Takahashi H., Inoue Y., Fukushima S., Ihn H., Takeda K., Naito Y., Yoshikawa T. and *Kato M. Correlated expression levels of endothelin receptor B and Plexin C1 in melanoma, *Am. J. Cancer Res.*, 5(3), 1117-1123, 2015 **査読有** <http://www.ajcr.us/files/ajcr0004618.pdf>
- 3 Ebina I., Takemoto-Tsutsumi M., Watanabe S., Koyama H., Endo Y., Kimata K., Igarashi T., Murakami K., Kudo R., Osumi

A., Noh A. L., Takahashi H., Naito S., and *Onouchi H. Identification of novel Arabidopsis thaliana upstream open reading frames that control expression of the main coding sequences in a peptide sequence-dependent manner, *Nucleic Acids Res.*, 43(3), 1562-1576, 2015 **査読有** DOI: 10.1093/nar/gkv018

- 4 #Takahashi A., Nakayama R., Ishibashi N., Doi A., Ichinohe R., Ikuyo Y., Takahashi T., Marui S., Yasuhara K., Nakamura T., Sugita S., Sakamoto H., Yoshida T., Hasegawa T., and *Takahashi H., Analysis of gene expression profiles of soft tissue sarcoma using a combination of knowledge-based filtering with integration of multiple statistics, *PLoS ONE*, 9(9), e106801, 2014 (#: co-first authors) **査読有** DOI: 10.1371/journal.pone.0106801
- 5 *Takahashi H., Sai K., Saito Y., Kaniwa N., Matsumura Y., Hamaguchi T., Shimada Y., Ohtsu A., Yoshino T., Doi T., Okuda H., Ichinohe R., Takahashi A., Doi A., Odaka Y., Okuyama M., Saijo N., Sawada J., Sakamoto H., and Yoshida T., Application of a combination of a knowledge-based algorithm and 2-stage screening to hypothesis-free genomic data on irinotecan-treated patients for identification of a candidate single nucleotide polymorphism related to an adverse effect, *PLoS ONE*, 9(8), e105160, 2014 **査読有** DOI: 10.1371/journal.pone.0105160
- 6 岩崎まゆみ・高橋広夫・深澤弘・町田泰則・小島晶子・町田千代子「シロイヌナズナの葉の裏と表の発生分化の仕組みを探る-葉の左右相称性と表側の細胞分化の鍵因子 AS1-AS2 の標的遺伝子 ETTIN (ARF3) の同定と制御機構-」生物機能開発研究所紀要 第 14 号, 35-43, 2014 **査読無** http://stu.isc.chubu.ac.jp/bio/public/ann_rep_res_inst_biol_funct/annual-report_v14_2013/pdf/005.pdf
- 7 *Takahashi H., Kaniwa N., Saito Y., Sai K., Hamaguchi T., Shirao K., Shimada Y., Matsumura Y., Ohtsu A., Yoshino T., Takahashi A., Odaka Y., Okuyama M., Sawada J., Sakamoto H. and Yoshida T., Identification of a candidate single-nucleotide polymorphism related to chemotherapeutic response through a combination of knowledge-based algorithm and hypothesis-free genomic data, *J. Biosci. Bioeng.*, 116(6), 768-773, 2013 **査読有** DOI: 10.1016/j.jbiosc.2013.05.021
- 8 *Takahashi H., Nakayama R., Hayashi S., Nemoto T., Murase Y., Nomura K., Takahashi T., Kubo K., Marui S., Yasuhara K., Nakamura T., Sueo T., Takahashi A., Tsutsumiuchi K., Ohta T., Kawai A., Sugita S., Yamamoto S., Kobayashi T., Honda H., Yoshida T., Hasegawa T., Macrophage migration inhibitory factor and stearyl-CoA desaturase 1: Potential prognostic markers for soft tissue sarcomas based on bioinformatics analyses, *PLoS ONE*, 8(10), e78250, 2013 **査読有**

- DOI:10.1371/journal.pone.0078250
- 9 *Kotooka N., Komatsu A., **Takahashi H.**, Nonaka M., Kawaguchi C., Komoda H., Asaka M., Abe S., Taguchi I., Toyoda S., Nishiyama M., Inoue T., Node K., Predictive value of high-molecular weight adiponectin in subjects with a higher risk of the development of metabolic syndrome: From a population based 5-year follow-up data, *Int. J. Cardiol.*, 167(3),1068-1070, 2013 **査読有** DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.066
 - 10 Iwasaki M., **Takahashi H.**, Iwakawa H., Nakagawa A., Ishikawa T., Tanaka H., Matsumura Y., Pekker I., Eshed Y., Pradel S. V., Ito T., Watanabe Y., Ueno Y., Fukazawa H., Kojima S., Machida Y. and *Machida C., Dual regulation of ETTIN (ARF3) gene expression by AS1-AS2, which maintains the DNA methylation level, is involved in stabilization of leaf adaxial-abaxial partitioning in Arabidopsis, *Development*, 140(9), 1958-1969, 2013 **査読有** DOI: 10.1242/dev.085365
 - 11 **Takahashi H.**, Iwakawa H., Ishibashi N., Kojima S., Matsumura Y., Prananingrum P., Iwasaki M., Takahashi A., Ikezaki M., Luo L., Kobayashi T., *Machida Y. and *Machida C., Meta-analyses of microarrays of Arabidopsis asymmetric leaves1 (as1), as2 and their modifying mutants reveal a critical role for the ETT pathway in stabilization of adaxial-abaxial patterning and cell division during leaf development, *Plant Cell Physiol.*, 54(3), 418-431, 2013 **査読有** DOI: 10.1093/pcp/pct027
 - 12 *Chiba Y., Mineta K., Hirai M. Y., Suzuki Y., Kanaya S., **Takahashi H.**, Onouchi H., Yamaguchi J. and Naito S., Changes in mRNA Stability Associated with Cold Stress in Arabidopsis Cells, *Plant Cell Physiol.*, 54(2), 180-194, 2013 **査読有** DOI: 10.1093/pcp/pcs164
 - 13 **高橋広夫**・岩川秀和・尾之内均・小島晶子・町田千代子, 「どう活かす他人のデータ バイオインフォマティクス活用方法」生物工学会誌, 91(9), 520-525, 2013 **査読無** http://www.sbj.or.jp/wp-content/uploads/file/sbj/9109/9109_yomoyama.pdf
 - 14 ***Takahashi H.**, Nakagawa A., Kojima S., Takahashi A., Cha B. Y., Woo J. T., Nagai K., Machida Y. and Machida C., Discovery of novel rules for G-quadruplex-forming sequences in plants by using bioinformatics methods, *J. Biosci. Bioeng.*, 114(5), 570-575, 2012 **査読有** DOI: 10.1016/j.jbiosc.2012.05.017
 - 15 **Takahashi H.**, Takahashi A., Naito S. and *Onouchi H., BAIUCAS: a novel BLAST-based algorithm for the identification of upstream open reading frames with conserved amino acid sequences, and its application to the Arabidopsis thaliana genome, *Bioinformatics*, 28(17), 2231-2241, 2012 **査読有** DOI: 10.1093/bioinformatics/bts303
 - 16 #Nakagawa A., #**Takahashi H.**, Kojima S., Sato N., Ohga K., Cha B. Y., Woo J. T., Nagai K., Horiguchi G., Tsukaya H., Machida Y. and *Machida C., Berberine enhances defects in the establishment of leaf polarity in asymmetric leaves1 and asymmetric leaves2 of Arabidopsis thaliana, *Plant Mol. Biol.*, 79(6), 569-581, 2012 (#: co-first authors) **査読有** DOI: 10.1007/s11103-012-9929-7
 - 17 Yajima I., Kumasaka M. Y., Naito Y., Yoshikawa T., **Takahashi H.**, Funasaka Y., Suzuki T. and *Kato M., Reduced GNG2 expression levels in mouse malignant melanomas and human melanoma cell lines, *Am. J. Cancer Res.*, 2(3), 322-329, 2012 **査読有** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365811/pdf/ajcr0002-0322.pdf>
- 〔学会発表〕(計 37 件)
国際学会
- 1 **Takahashi H.**, Takahashi A., Takemoto M., Ebina I., Kimata K., Igarashi T., Kudo R., Osumi A., Naito S., and Onouchi H.: Bioinformatic identification method of evolutionary ranges for potential functional molecules on genomes, *The Problem of the Origin of Life*, Moscow, Russia, 2014 年 9 月 22-26 日
 - 2 **Takahashi H.**, Takahashi A.: Analysis of gene expression profiles of soft tissue sarcoma using a combined method of knowledge-based filtering and integration of multiple statistics, *Computational Models in Biology and Medicine 2014*, Cologne, Germany, 2014 年 9 月 18-19 日
 - 3 Nakagawa A., **Takahashi H.**, Ito T., Kojima S., Machida Y., and Machida C.: Chemical genetic analyses infer that AS1-AS2 controls cell division through ETTIN in leaf adaxial-abaxial and medio-lateral patterning, *25th International Conference on Arabidopsis Research - ICAR2014*, Vancouver, Canada, 2014 年 7 月 28 日 - 8 月 1 日
 - 4 **Takahashi H.**, Nakagawa A., Ishibashi N., Kojima S., Machida Y., and Machida C.: Knowledge-based bioinformatic analyses of microarrays predict that epigenetic regulator AS1-AS2 controls cell division through ETTIN in leaf adaxial-abaxial patterning, *25th International Conference on Arabidopsis Research - ICAR2014*, Vancouver, Canada, 2014 年 7 月 28 日 - 8 月 1 日
 - 5 Ishibashi N., Kojima S., Kojima M., Sakakibara H., **Takahashi H.**, Machida C., and Machida Y.: AS2 and BOB1 synergistically regulate cytokinin levels and the establishment of leaf adaxial-abaxial polarity through the ETT/ARF3-IPT3 pathway in Arabidopsis thaliana, *International Symposium on Auxins and Cytokinins in Plant Development - ACPD2014*, Prague, Czech Republic, 2014 年 6 月 29 日-7 月 4 日
 - 6 Kojima S., **Takahashi H.**, Ishibashi N., Handayani A., Matsumura Y., Machida Y., and Machida C.: ASYMMETRIC LEAVES1 (AS1) and AS2 regulate the expression of AtIPT3 through AUXIN RESPONSE FACTOR3 / ETTIN function during leaf development in Arabidopsis thaliana, *Auxins and Cytokinins in Plant*

- Development-ACPD2014, Prague, Czech Republic, 2014年6月29日-7月4日
- 7 Kojima S., **Takahashi H.**, Ishibashi N., Handayani A., Matsumura Y., Prananingrum P., Machida Y. and Machida C.: Identification of downstream targets of ASYMMETRIC LEAVES2 and its modifiers during leaf development in *Arabidopsis thaliana*, *The 2013 Federation of American Societies for Experimental Biology Conference: Mechanisms in Plant Development*, Saxtons River, Vermont, the United States, 2013年8月11-16日
 - 8 Machida C., **Takahashi H.**, Iwasaki M., Nakagawa A., Ishibashi N., Eshed Y., Kojima S., Machida Y.: The AS1-AS2-ETT pathway regulates cytokinin synthesis and cell division, *The 2013 Federation of American Societies for Experimental Biology Conference: Mechanisms in Plant Development*, Saxtons River, Vermont, the United States, 2013年8月11-16日
 - 9 Chiba Y., Mineta K., Hirai M. Y., Suzuki Y., Kanaya S., **Takahashi H.**, Onouchi H., Yamaguchi J., and Naito S.: Genome-wide analysis of mRNA stability changes during cold acclimation in *Arabidopsis* cells, *Plant Biology 2013*, Providence, the United States, 2013年7月20-24日
 - 10 **Takahashi H.**, Nakagawa A., Kojima S., Takahashi A., Cha B.-Y., Woo J.-T., Nagai K., Machida Y., and Machida C.: Discovery of novel rules for G-quadruplex-forming sequences in plants by classifying the positional relationships, *The 4th NIBB-MPIPZ-TLL Symposium "Arabidopsis and Emerging Model Systems"*, Aichi-ken, Okazaki-shi (National Institute for Basic Biology), Japan, 2012年11月19-21日
 - 11 Kojima S., **Takahashi H.**, Ishibashi N., Iwasaki M., Handayani A., Matsumura Y., Prananingrum P., Takahashi A., Kobayashi T., Machida Y., and Machida C.: Identification of downstream targets of ASYMMETRIC LEAVES2 and ELONGATA3 during leaf development, *The 4th NIBB-MPIPZ-TLL Symposium "Arabidopsis and Emerging Model Systems"*, Aichi-ken, Okazaki-shi (National Institute for Basic Biology), Japan, 2012年11月19-21日
 - 12 Machida C., Iwasaki M., Nakagawa A., **Takahashi H.**, Vial-Pradel S., Eshed Y., Takahashi M., Kojima S., and Machida Y.: Epigenetic regulation of the *Auxin Response Factor3* gene by AS1-AS2 in stabilization of leaf adaxial-abaxial partitioning in *Arabidopsis thaliana*, *The 4th NIBB-MPIPZ-TLL Symposium "Arabidopsis and Emerging Model Systems"*, Aichi-ken, Okazaki-shi (National Institute for Basic Biology), Japan, 2012年11月19-21日
 - 13 Nakagawa A., **Takahashi H.**, Kojima S., Sato N., Ohga K., Cha B. Y., Woo J. T., Nagai K., Horiguchi G., Tsukaya H., Machida Y., and Machida C.: Berberine affects the establishment of leaf adaxial-abaxial polarity in *asymmetric leaves1* and *asymmetric leaves2* of *Arabidopsis thaliana*, *The 4th NIBB-MPIPZ-TLL Symposium "Arabidopsis and Emerging Model Systems"*, Aichi-ken, Okazaki-shi (National Institute for Basic Biology), Japan, 2012年11月19-21日
 - 14 **Takahashi H.**, Takahashi A., Naito S., and Onouchi H.: BAIUCAS: a novel BLAST-based algorithm for the identification of upstream open reading frames with conserved amino acid sequences, *73rd Harden Conference - Machines on genes II*, Oxford, the United Kingdom, 2012年8月19-23日
 - 15 Chiba Y., Mineta K., Hirai M. Y., Suzuki Y., Kanaya S., **Takahashi H.**, Onouchi H., Yamaguchi J., and Naito S.: Control of mRNA stability associated with cold stress response in *Arabidopsis*, *Plant RNA Workshop 2012*, Vienna, Austria, 2012年7月8-9日
 - 16 Nakagawa A., **Takahashi H.**, Kojima S., Sato N., Ohga K., Cha B. Y., Woo J. T., Nagai K., Horiguchi G., Tsukaya H., Machida Y., and Machida C.: Berberine enhances defects in the establishment of leaf adaxial-abaxial polarity in ASYMMETRIC LEAVES1 and ASYMMETRIC LEAVES2 of *Arabidopsis thaliana*, *The 23rd International Conference on Arabidopsis Research - ICAR2012*, Vienna, Austria, 2012年7月3-7日
 - 17 Chiba Y., Mineta K., Hirai M. Y., Suzuki Y., Kanaya S., **Takahashi H.**, Onouchi H., Yamaguchi J., and Naito S.: Cold stress-related mRNA stability changes in *Arabidopsis*, *Plant and Microbe Adaptation to the Cold 2012 - PMAC2012*, Hokkaido Sapporo-shi (Hokkaido University), Japan, 2012年6月24-28日
- 国内学会
- 18 香田佳那・石橋奈々子・小嶋美紀子・中川彩美・**高橋広夫**・榊原均・町田泰則・町田千代子・小島晶子「シロイヌナズナの葉の向背軸極性分化におけるETT下流因子IPT3遺伝子の役割の解明」第56回日本植物生理学会年会、東京農業大学(東京都世田谷区)、2015年3月16-18日
 - 19 玉井元樹・中川彩美・伊藤卓馬・大賀一臣・**高橋広夫**・小島晶子・町田泰則・町田千代子「ケミカルバイオロジーによるシロイヌナズナの葉の向背軸形成に関わる因子の探索」第56回日本植物生理学会年会、東京農業大学(東京都世田谷区)、2015年3月16-18日
 - 20 **高橋広夫**・高橋アンナ・竹本まり子・蝦名績・木俣香織・五十嵐卓哉・工藤凜・大角有里沙・内藤哲・尾之内均「5'非翻訳領域にコードされた種間保存性ペプチドの網羅的探索・進化保存性評価手法の開発と様々な種への応用」第66回日本生物工学会大会、札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)、2014年9月9-11日
 - 21 伊藤卓馬・中川彩美・高橋真理・石橋奈々子・**高橋広夫**・小島晶子・町田泰則・町田千代子「シロイヌナズナの葉の向背軸形成におけるAS1-AS2によるKRP5遺伝子発現の抑制機能の解明」第55回日本植物生理学会年会、富山大学(富山県富山市)、2014年3月18-20日
 - 22 工藤凜・小山博彰・渡部峻・大谷美沙都・**高橋広夫**・今西俊介・内藤哲・

- 尾之内均「uORF にコードされるペプチドによる翻訳制御の植物種間における多様性」第 55 回日本植物生理学会年会、富山大学(富山県富山市)、2014 年 3 月 18-20 日
- 23 中川彩美・高橋広夫・高橋真理・伊藤卓馬・小島晶子・町田泰則・町田千代子「シロイヌナズナの AS1-AS2-ETT 経路による葉の向背軸分化のメカニズムの解明」第 55 回日本植物生理学会年会、富山大学(富山県富山市)、2014 年 3 月 18-20 日
- 24 小島晶子・石橋奈々子・小嶋美紀子・高橋広夫・香田佳那・榊原 均・町田泰則・町田千代子「シロイヌナズナの葉の発生初期における AS1・AS2-ETT 経路によるサイトカニン合成の制御」第 55 回日本植物生理学会年会、富山大学(富山県富山市)、2014 年 3 月 18-20 日
- 25 鈴木悠也・平井優美・高橋広夫・山口淳二・千葉由佳子「葉緑体に局在する新規 mRNA 分解酵素の解析」第 55 回日本植物生理学会年会、富山大学(富山県富山市)、2014 年 3 月 18-20 日
- 26 村上佳鈴・工藤 凜・小山博彰・木俣薫織・五十嵐卓哉・竹本まり子・大谷美沙都・高橋広夫・内藤 哲・尾之内均「複数の uORF が関与する uORF ペプチド配列依存的な翻訳制御機構」第 55 回日本植物生理学会年会、富山大学(富山県富山市)、2014 年 3 月 18-20 日
- 27 小島晶子・高橋広夫・石橋奈々子・松村葉子・Prananingrum Pratiwi・町田泰則・町田千代子「シロイヌナズナの葉の形態形成に関わる ASYMMETRIC LEAVES2 下流因子の探索」第 36 回日本分子生物学会年会、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)、2013 年 12 月 3-6 日
- 28 中川彩美・高橋広夫・高橋真理・伊藤卓馬・小島晶子・町田泰則・町田千代子「DNA 損傷試薬は、シロイヌナズナの AS1-AS2-ETT 経路を介して葉の向背軸分化を特異的に阻害する」第 36 回日本分子生物学会年会、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)、2013 年 12 月 3-6 日
- 29 村上佳鈴・竹本まり子・渡部峻・蝦名績・小山博彰・木俣薫織・五十嵐卓哉・工藤 凜・高橋広夫・高橋アンナ・内藤 哲・尾之内均「uORF にコードされるペプチドにより翻訳が制御される植物遺伝子の探索」第 31 回日本植物細胞分子生物学会、北海道大学(北海道札幌市)、2013 年 9 月 10-12 日
- 30 高橋広夫・高橋アンナ・竹本まり子・渡部峻・蝦名績・遠洞弥生・小山博彰・戸田智美・瀬戸隆太・内藤 哲・尾之内均「5'非翻訳領域にコードされた種間保存性ペプチドの網羅的探索・進化保存性評価手法の開発」第 65 回日本生物工学会大会、広島国際会議場(広島県広島市)、2013 年 9 月 18-20 日
- 31 Prananingrum P., Matsumura Y., Ishibashi N., Kojima S., **Takahashi H.**, Machida C. and Machida Y. 「Searching for the Leaf-shape-controlling Genes Downstream of AS1 & AS2 and its modifiers」第 54 回日本植物生理学会年会、岡山大学(岡山県岡山市)、2013 年 3 月 21-23 日
- 32 Machida Y., Iwasaki M., **Takahashi H.**, Luo L., Kurihara D., Prananingrum P., Sasabe M., Eshed Y., Higashiyama T. and Machida C. 「The ASYMMETRIC LEAVES1 (AS1)/AS2 Complex Is a Stabilizer for the Leaf Development in Arabidopsis」第 54 回日本植物生理学会年会、岡山大学(岡山県岡山市)、2013 年 3 月 21-23 日
- 33 小島晶子・高橋広夫・石橋奈々子・松村葉子・Pratiwi Prananingrum・岩崎まゆみ・Arista Handayani・高橋アンナ・町田泰則・町田千代子。「シロイヌナズナの葉の形態形成に関わる ASYMMETRIC LEAVES2 下流因子のマイクロアレイ解析による探索」第 54 回日本植物生理学会年会、岡山大学(岡山県岡山市)、2013 年 3 月 21-23 日
- 34 中川彩美・高橋真理・高橋広夫・高田絵莉・小島晶子・町田泰則・町田千代子。「DNA 損傷試薬は、シロイヌナズナの葉の向背軸分化を特異的に阻害する」第 54 回日本植物生理学会年会、岡山大学(岡山県岡山市)、2013 年 3 月 21-23 日
- 35 Prananingrum P., Matsumura Y., Ishibashi N., Kojima S., **Takahashi H.**, Machida C. and Machida Y. 「Searching for the Leaf-shape-controlling Genes Downstream of AS1 & AS2 and its modifiers」第 54 回日本植物生理学会年会、岡山大学(岡山県岡山市)、2013 年 3 月 21-23 日
- 36 高橋広夫・高橋アンナ・竹本まり子・渡部峻・蝦名績・遠洞弥生・小山博彰・戸田智美・瀬戸隆太・内藤 哲・尾之内均「5'非翻訳領域にコードされた種間保存性の高いペプチドの網羅的探索法の開発」第 64 回日本生物工学会大会、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)、2012 年 10 月 23-26 日
- 37 小山博彰・大谷美沙都・高橋広夫・高橋アンナ・内藤 哲・尾之内均「双子葉植物間で保存されたペプチド配列を持つ 2 つの uORF が関与する翻訳制御機構」第 14 回日本 RNA 学会年会、東北大学(宮城県仙台市)、2012 年 7 月 18 日-20 日

〔図書〕(計 1 件)

- 1 **高橋広夫**(分担執筆), 理論生物学の基礎, 海游舎, pp. 289-319, 2012

〔その他〕

ホームページ等
http://hiro-takahashi.sakura.ne.jp/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 広夫 (TAKAHASHI, HIRO)
千葉大学・大学院園芸学研究所・准教授
研究者番号: 30454367

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし