

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 15 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460079

研究課題名(和文) エピジェネティクス調節を介した新規レチノイン酸作用機構の解明と応用

研究課題名(英文) Elucidation of novel mechanisms of signal transduction by retinoic acid via epigenetic regulation and its applications

研究代表者

高橋 典子 (Takahashi, Noriko)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50277696

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：レチノイン酸(RA)は生体内で重要な作用を示すことから、癌、生活習慣病等の予防・治療の観点から注目されている。本研究では核内受容体とは別のRA作用機構であるレチノイル化(RAによる蛋白質修飾)についてヒト白血病細胞を用いて検討を行った。まず、新規レチノイル化蛋白質としてアクチン重合を制御するRhoGDIを同定した。また、レチノイル化プロテインキナーゼA(PKA)の生理的役割解明の検討を行い、RA処理によりPKAが安定化し核内移動すること、RAがヒストン分子の動態(リン酸化等の蛋白質修飾)を変化させること、新規RA機構解明には他のPKA核内基質の同定が必須であることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Retinoic acid (RA) elicits a wide variety of biological actions that are important for the living body. It has attracted considerable attention from the viewpoint of prevention and treatment of cancers and lifestyle-related diseases. Using human promyelocytic leukemia cells, this study identified retinoylation (protein modification by RA) as a new mechanism of RA action that is distinct from its actions through the nuclear receptor. A new retinoylated protein was identified as RhoGDI, which controls actin polymerization. In addition, the physiological role of retinoylated protein kinase A (PKA) was elucidated. It was found that PKA is stabilized and transferred into nuclei by RA treatment, where the movement of nuclear histones is also changed. This suggests that RA influences histone modification and effects epigenetic regulation. Novel RA mechanisms were analyzed by identifying nuclear phosphorylated proteins and by clarifying its association with protein modification.

研究分野：生化学

キーワード：レチノイン酸 レチノイル化 遺伝子発現制御 蛋白質修飾 プロテインキナーゼA シグナル伝達 癌
細胞分化

1. 研究開始当初の背景

ビタミン A は必須微量栄養素であり、その活性型であるレチノイン酸 (RA) は皮膚粘膜形成、成長促進、免疫調節、抗癌等、多種多様な作用を持つミラクルな生理活性物質である。特に、RA がヒト前骨髄球性白血病細胞 HL60 に対し細胞分化誘導能を持つことから、急性前骨髄球性白血病患者 (APL) の治療薬として使用されている。RA の作用機構は RA と RA 核内受容体 (RAR) との複合体のみで説明されるが、RA 応答が非常に速いこと、RAR への親和性が弱いレチノイドでも RA と同様の作用を示すこと等、不明な点も多い。そこで、ノンジェノミックな新しい RA 作用機構として RA による蛋白質の修飾反応 (レチノイル化、レチノイル化) が発見された。レチノイル化は *in vitro*、*in vivo* と広範囲に見られ、レチノイル CoA を中間体とする蛋白質共有結合反応である。レチノイル化蛋白質の多くは核内に存在し、そのひとつがシグナル伝達において主要な役割を演じる cAMP 依存性リン酸化酵素 (プロテインキナーゼ A, PKA) の調節サブユニット (R) であることが明らかとなった。核内のレチノイル化 PKA によりリン酸化される蛋白質のひとつとしては遺伝子の発現調節に深く関わるヒストンである可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

本研究では、未同定の新規レチノイル化蛋白質、及び、PKA の R がレチノイル化される生理的意義を見出す。また、核内レチノイル化 PKA によりリン酸化される蛋白質の同定を行うことで遺伝子発現調節のシグナル分子を見出し、RAR とは異なる遺伝子発現調節機構を明らかとする。具体的には、(1) 新規レチノイル化蛋白質高感度検出法 (RA 抗体法) を用いて、HL60 細胞の新規レチノイル化蛋白質を同定する。(2) RA 処理による PKA の安定化・核内移行について検討し、PKA の R のレチノイル化の役割を見出す。(3) 核内レチノイル化 PKA による核内蛋白質のリン酸化 (活性・発現) を調べ、RA 処理により新たにリン酸化される核内蛋白質を同定する。(4) 核内蛋白質であるヒストンの修飾 (アセチル化、リン酸化等) への RA の影響を調べ、RA のエピジェネティクス制御機構を明らかとする。以上のように、本研究は、従来とは異なる視点から RA の作用機構を解明して新しいシグナル伝達機構を明らかすることを目的とし、得られた知見に基づく新薬及び治療法の開発を最終目標とする。

3. 研究の方法

(1) HL60 細胞の画分調製: HL60 細胞 (1.0~2.0

$\times 10^9$ cells 相当) に 0.005% Tween 20 含有 10 mM Tris-HCl buffer (pH 7.5) を 2~3 ml 加え懸濁後、ポリトロンホモジナイザーを用いて均一破砕した。このホモジネートを $100,000 \times g$, 60 分間遠心し、得られた上清を可溶性画分とし、 -80°C で保存した。また沈殿物は、0.005% Tween 20 と 10% CHAPS を含有する 10 mM Tris-HCl buffer (pH 7.5) に懸濁・溶解後、再びポリトロンホモジナイザーで破砕した。その後 $100,000 \times g$, 60 分間遠心し、得られた上清は沈殿画分とした。

(2) 陰イオン交換樹脂 (Mono Q) による細胞蛋白質の分離: Mono Q カラムは、2 mM 2-mercaptoethanol, 1 mM EDTA を含む 20 mM Potassium phosphate buffer (pH 6.8) で平衡化した。(1) で調製した可溶性画分または沈殿画分をカラムに添加し、0~1 M NaCl の直線濃度勾配で蛋白質を溶出した。

(3) HL60 細胞の細胞質・核画分の調製: HL60 細胞 (2×10^7 cells) を氷冷した Lysis Buffer A (10 mM HEPES pH 7.9, 10 mM KCl, 1.5 mM MgCl_2 , 0.5 mM DDT, 1 mM NaF, 10 mM Glycerophosphate, 0.2 mM PMSF, 1% Protease inhibitor cocktail) で懸濁し、氷上に放置した。10% Nonidet P-40 を加えて穏やかに攪拌後、遠心 (4°C , $1,000 \times g$, 5 min) し、上清を細胞質画分とした。沈殿に Lysis Buffer B (20 mM HEPES pH 7.9, 420 mM NaCl, 1.5 mM MgCl_2 , 0.5 mM DTT, 0.2 mM EDTA, 10% Glycerol, 10 mM Glycerophosphate, 1 mM NaF, 1 mM PMSF, 1% Protease inhibitor cocktail) を加え、氷上に静置後、遠心分離 ($13,000 \times g$, 4°C , 10 min) し、得られた上清を核画分とした。ヒストン画分は酸抽出により調製した。

(4) 二次元-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (2D-PAGE): 2D-PAGE は O'Farrell らの方法に準じた。RA 処理した HL60 細胞 (4×10^6 cells) の乾燥残渣は、9.5 M 尿素, 2% NP-40, 2% ampholytes (pH 4-7, pH 3.5-10) 及び 5% 2-mercaptoethanol を含む等電点電気泳動用緩衝液に溶解した。一次元目は 2% ampholyte を含む等電点ゲルを、二次元目は、10% ポリアクリルアミドゲルを使用した。泳動後のゲルは SYPRO で染色、或いは免疫染色 (下記) を行い可視化した。

(5) 免疫染色: 試料蛋白質を一次元-ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (1D-PAGE) 或いは 2D-PAGE により分離後、ゲル中の蛋白質を PVDF 膜に転写溶液 (40 mM Tris-glycine, 20% methanol, 0.1% SDS) を用いセミドライトランスファー装置で転写した。膜をブロッキング後、0.1% Tween 20 含有 PBS で希釈した各種一次抗体溶液中に室温で 2 時間放置した。膜を洗浄後、HRP 標識二次抗体と室温でインキュベーションし、ECL Plus Western Blotting Kit で可視化した。

(6) リン酸化蛋白質、レチノイル化蛋白質のMS解析: 2D-PAGEにより蛋白質を分離し、抗体で検出したリン酸化蛋白質、レチノイル化蛋白質を含むゲルを切り出した。ゲルから抽出した蛋白質を LC-MSMS 解析、或いは Orbitrap 質量分析で解析し、データベース検索を行うことで、蛋白質を同定した。

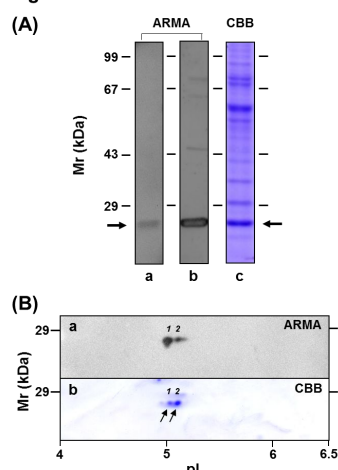
(7) RT-PCR: 未処理、RA 処理した HL60 細胞から抽出した mRNA (2.5 μg) に 5×VILO™ Reaction Mix, 10×SuperScript Enzyme Mix を用いて cDNA の合成を行った。各遺伝子と β-actin に対する特異的プライマーと Blend Taq polymerase を用い、cDNA を template として PCR 法を行った。PCR 産物を 2% アガロースゲル電気泳動を使用して分離し、エチジウムブロマイド溶液で染色・撮影後、バンド強度を数値化した。

4. 研究成果

(1) 新規レチノイル化蛋白質の同定:

RA 処理した HL60 細胞中の蛋白質を Mono Q カラムにより分離し、RA 特異的抗体 (ARMA) を用いて免疫染色を行ったところ、既に同定されているレチノイル化蛋白質に加え、いくつかのレチノイル化蛋白質を検出した。fraction 15 (fr.15) 中の蛋白質を一次元ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (1D-PAGE) で分離し、ARMA で免疫染色を行ったところ、レチノイル化蛋白質 (Fig. 1A, a, b: 矢印) が検出された。fr.15 中の蛋白質を濃縮後 2D-PAGE により分離し、ARMA で免疫染色 及び CBB 染色を行った (Fig. 1B)。

Fig. 1



免疫染色の結果得られたスポットと、等電点及び分子量共に同じ位置にある CBB 染色したゲル中の蛋白質に対し MALDI-TOF MS 解析を行ったところ、Rho-GDIβ (Rho-GDP dissociation inhibitor 2) であると同定した (Fig. 2)。

Rho-GDIβ は Caspase-3 による切断認識配列を持ち、分子量 28 kDa と切断された 23 kDa (5 kDa) が存在する (Fig. 3A)。Caspase-3 は

Rho-GDIβ (28 kDa) の N 末端より 19 番目のアミノ酸 20 番目のアミノ酸の間を切断する (Fig. 3B)。抗 28 kD-Rho-GDIβ 抗体と抗 23

Fig. 2

(A)

Peptide fragment	Amino Acid sequence
a: 5-21	APEPHVEEDDDDELDSK
b: 5-30	APEPHVEEDDDDELDSKLNKPPPOK
c: 22-30	LNKPPPOK
d: 34-47	ELQEMDKDDESLIK
e: 51-63	TLLGDGPVVTDPK
f: 64-71	APNVVTR
g: 125-131	YVOHTYR
h: 139-164	ATFMVGSYGRPRPEEYFLTPVEEAPK
i: 139-164	ATFMVGSYGRPRPEEYFLTPVEEAPK
j: 139-164	ATFMVGSYGRPRPEEYFLTPVEEAPK
k: 176-196	SFFTDDKODHLSWEWNLISIK

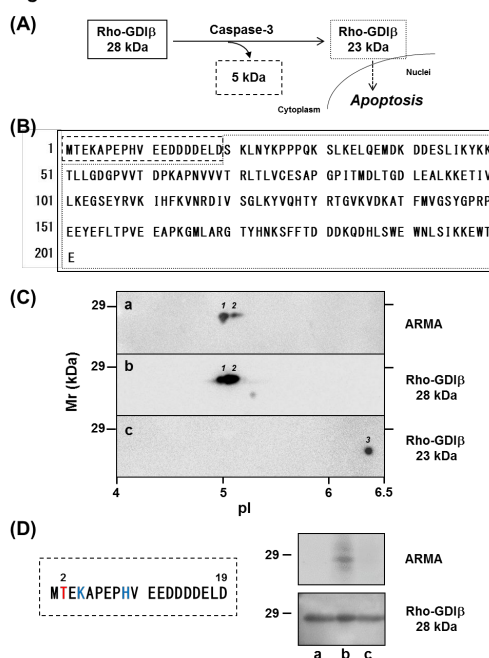
(B)

```

1 MTEKAPEPHV EEDDDDELDSK LNKPPPOK SLKELQEMDK DDESLIKYKK TLLGDGPVVT
   Peptide a, b, c Peptide d
61 DPKAPNVVTR RLTLCESAP GPITMDLTGD LEALKKETIV LKEGSEYRVK IHFKVNRDIV
   Peptide f
121 SGLKYVOHTY RTGVKVDKAT FMVGSYGRPR EEFYFLTPVE EAPKGLMARG TYHNSFFTD
   Peptide g Peptide h, i, j
181 DDKODHLSWE WNLISIKKEWT E
   Peptide k
  
```

kD-Rho-GDIβ 抗体を用いて免疫染色を行ったところ、ARMA で検出されたスポットは 28 kD-Rho-GDIβ と一致するが、23 kD-Rho-GDIβ とは異なる位置 (分子量: 23 kDa, 等電点: 6.4) に検出された (Fig. 3C)。よって、RA は 5 kDa 中のアミノ酸と結合し、Rho-GDIβ (23 kDa) とは結合していないことが示唆された。fr.15 の蛋白質をヒドロキシルアミン (pH 10) 処理を行うと、ARMA により免疫染色されなくなったことから、RA とアミノ酸との結合は O-ester であることが明らかとなった。よって、5 kDa 中の 2 位のアミノ酸であるチロシンに RA が結合していることを明らかとした (Fig. 3D)。

Fig. 3



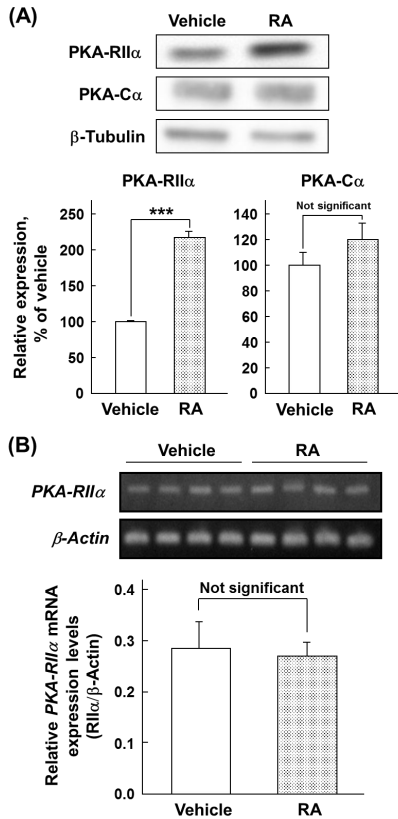
Rho-GDIβ は全長 28 kDa で、Caspase-3 によって 23 kDa と 5 kDa に切断され、アポトーシスを引き起こすことが知られているが、RA を処理した HL60 細胞では未処理のものに比べて、有意に Rho-GDIβ (28 kDa) の発現量が

増加し、Rho-GDI β (23 kDa) 量は減少していた。その際、Caspase-3 活性に有意な変化はなく、アポトーシスの指標である DNA の断片化も起こっていなかった。さらに、RA 処理により Rho-GDI β (28 kDa) の mRNA レベルに変化は見られなかったが、蛋白質レベルは保持されていた。また、RA 処理後、Rho-GDI β (28 kDa と 23 kDa) の発現量の変化は、数分から 1 時間という初期段階 (短時間) で起こっていた。

(2) RA 処理による PKA の安定化・核内移行についての検討:

RA 処理は HL60 細胞の PKA の調節サブユニット RII α の蛋白質発現レベルを増加させたが、触媒サブユニット C α の蛋白質発現には影響を及ぼさなかった (Fig. 4A)。これに対し、RA 処理によって HL60 細胞の RII α mRNA 発現レベルは変わらなかった (Fig. 4B)。

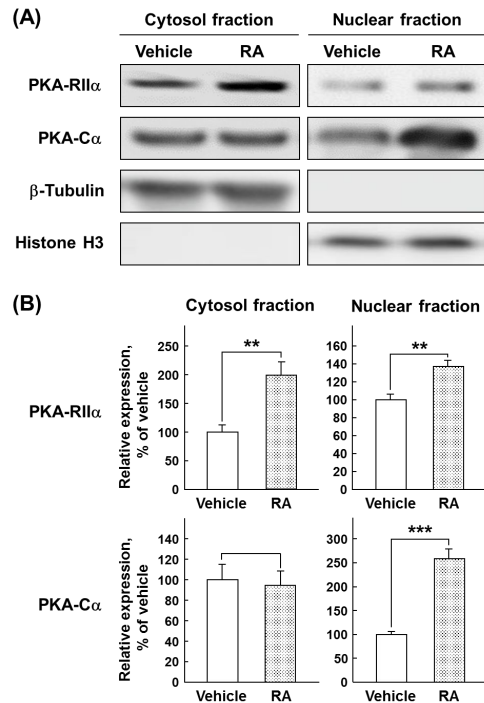
Fig. 4



次に蛋白質安定性を検討するためプロテアソーム阻害剤 MG132 を HL60 細胞に処理したところ、RII α 発現レベルが有意に増加した。抗ユビキチン抗体で免疫沈降する RII α 量は RA 処理により増加した。さらに、RII α 、C α の細胞内動態を特異的抗体による免疫染色で検出し観察したところ、HL60 細胞で細胞質に局在していた RII α が、RA 処理により核で増加した (Fig. 5A)。C α 発現は RA 処理により核内で増加した (Fig. 5B)。また、核内 PKA 活性は増加した。

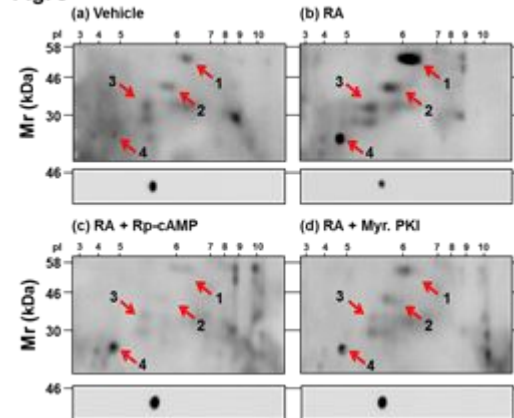
次に、核内蛋白質のリン酸化の変化を検討するため、二次元電気泳動法で核抽出物を分

Fig. 5



離し、抗リン酸化-PKA 基質抗体で PKA によりリン酸化された蛋白質の検出を行った。RA 処理により顕著に増加し、PKA リン酸化阻害剤 PKAI の前処理で阻害される 4 つの核内リン酸化蛋白質 (25 kD, pI 4.7; 32.5 kD, pI 5.5; 42.6 kD, pI 5.8; 55 kD, pI 6.1) を見出した (Fig. 6)。以上のことから、RA に依存した核内での PKA 活性化とこれに伴いリン酸化を受ける蛋白質の存在が明らかとなった。

Fig. 6



(3) RA 処理によるヒストン修飾の変化

未処理、RA 処理した HL60 細胞から調製した抽出画分中の蛋白質を Mono Q カラムで分離しヒストンの粗精製を行った。各抗ヒストン抗体を用いて免疫染色を行い、溶出フラクションを確認したところ、全てのヒストンはポイドフラクションに検出された。次に、このフラクションに対し Mono S カラムでヒストンを分離・確認したところ、異なる位置に各ヒストンが検出された。また、RA 処理細胞ヒストンは未処理細胞ヒ

ストンとは異なる位置に溶出した。以上の結果から、RA 処理によってヒストン修飾に変化が生じた可能性が示唆された。一方、RA 処理により H3 と H2B のリン酸化体の発現は増加し、PKA 基質抗体を用いた検討から、PKA によりリン酸化される可能性が示唆された。また、RA 処理によりアセチル化及びユビキチン化ヒストン発現は減少した。

以上の結果から、RA 処理による PKA のレチノイル化が、PKA の安定化、核内移行を促し、核内蛋白質のリン酸化を促進する可能性が示唆された。その PKA の基質蛋白質のひとつがヒストンであり、ヒストンのリン酸化を促すことで、クロマチンリモデリング-遺伝子発現調節系を調節し、細胞分化に繋がる可能性が考えられた。また、核レチノイル化 PKA の基質として転写調節因子を初めとする他の核内蛋白質も考えられ、現在その同定を行っている。一方、RA が直接ヒストンを修飾することから、その部位を決定することで、ヒストン修飾の変化の詳細が解明できる。このように、RA による蛋白質のレチノイル化が間接的、直接的にヒストン蛋白質の修飾変化を引き起こす新しいエピジェネティクス調節機構を解明していく。今回、新規レチノイル化蛋白質として Rho-GDI β を同定した。Rho-GDI β は細胞骨格を構成する蛋白質であるアクチンの重合を制御する蛋白質であり、細胞分化の形態 (細胞骨格) 変化に関わる因子である。このシグナル分子の細胞内動態を詳細に解明し、エピジェネティクス調節機構への関与についても調べていく。最終的にはこの新規 RA 作用機構から得られた知見を基に新薬の開発、新規治療法・予防法の確立を目指す。

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 11 件)

- 1) TAKAHASHI, N. AND IMAI, M., Antitumor effects of fenretinide derivatives against various cancers including refractory cancer, *J. Clin. Exp. Med.*, 249, 1173-1178 (2014). 査読有
- 2) TAKAHASHI, N., IMAI, M., AND KOMORI, Y., Inhibitory effects of *p*-aminophenol on melanogenesis, *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 4677-4683 (2014). 査読有
- 3) IMAI, M., KUMAOKA, T., HOSAKA, M., SATO, Y., LI, C., SUDOH, M., TAMADA, Y., YOKOE, H., SAITO, S., TSUBUKI, M. AND TAKAHASHI, N., Inhibitory effects of hydroxylated cinnamoyl esters on lipid absorption and accumulation. *Bioorg. Med. Chem.*, 23, 3788-3795 (2015). 査読有
- 4) TAKAHASHI, K., UCHIDA, N., KITANAKA, C., SAGARA, C., IMAI, M., AND TAKAHASHI, N., Inhibition of ASCT2 is essential in all-*trans* retinoic acid-induced

reduction of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *FEBS Open Bio*, 5, 571-578 (2015). 査読有

- 5) LI, C., IMAI, M., MATSUURA, T., HASEGAWA, S., YAMASAKI, M., AND TAKAHASHI, N., Inhibitory effects of retinol are greater than retinoic acid on the growth and adhesion of human refractory cancer cells. *Biol. Pharm. Bull.* 39, 636-640 (2016). 査読有
- 6) YAMASAKI, M., HASEGAWA, S., IMAI, M., TAKAHASHI, N., AND FUKUI, T., High-fat diet-induced obesity stimulates ketone body utilization in osteoclasts of the mouse bone. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 473, 654-661 (2016). 査読有
- 7) HASEGAWA, S., INOUE, D., YAMASAKI, M., LI, C., IMAI, M., TAKAHASHI, N., AND FUKUI, T., Site-specific cleavage of acetoacetyl-CoA synthetase by legumain. *FEBS Lett.* 590, 1592-1601 (2016). 査読有
- 8) TAKAHASHI, N., OHBA, T., IMAI, M., HASEGAWA, S., TAKAHASHI, K., YAMASAKI, M., and KAMEOKA, Y., Retinoylation (covalent modification by retinoic acid) of Rho-GDI β in the human myeloid leukemia cell line HL60 and its functional significance. *Biochim. Biophys. Acta.* 1861, 2011-2019 (2016). 査読有
- 9) SAKAI, A., IMAI, M., TAKAHASHI, K., HASEGAWA, S., YAMASAKI, M., OHBA, T., and TAKAHASHI, N., Protein kinase A activation by retinoic acid in the nuclei of HL60 cells. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1861, 276-285 (2017). 査読有
- 10) LI, C., IMAI, M., YAMASAKI, M., HASEGAWA, S., AND TAKAHASHI, N., Effects of pre- and post-administration of vitamin A on the growth of refractory cancers in xenograft mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 40, 486-494 (2017). 査読有
- 11) LI, C., IMAI, M., HASEGAWA, S., YAMASAKI, M., AND TAKAHASHI, N., Growth inhibition of refractory human gallbladder cancer cells by retinol, and its mechanism of action, *Biol. Pharm. Bull.*, 40, 495-503 (2017). 査読有

[学会発表](計 21 件)

- 1) M. Imai, C. Li, T. Ozawa and N. Takahashi, Growth inhibition and mechanism of action of *N*-(4-hydroxyphenyl) retinamide derivative against refractory cancers, FASEB Scientific Research conference "Retinoids" 2014, June 1-6, 2014, Itasca, IL, USA
- 2) 今井正彦, 武田耕太郎, 李川, 高橋典子, レチノイド誘導体によるがん細胞浸潤抑制機構, フォーラム2014: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2014年9月19-20日, 筑波
- 3) 李川, 今井正彦, 高橋典子, 難治癌の細胞増殖へのビタミンAの影響, 日本レチノイド研究会, 第25回学術集会, 2014年10月11-12日, 秋田

- 4) 今井正彦, 小澤翼, 高橋典子, 難治癌細胞における Ras の翻訳後タンパク質修飾と抗癌剤に対する抵抗性の解析, 第 87 回日本生化学会大会, 2014 年 10 月 15-18 日, 京都
- 5) 高橋典子, 今井正彦, 佃英樹, レチノイン酸により分化した HL60 細胞におけるアクチン重合系の変化, 第 87 回日本生化学会大会, 2014 年 10 月 15-18 日, 京都
- 6) 今井正彦, 李川, 高橋典子, 膵臓および胆管がんに対する *p*-dodecylaminophenol の増殖抑制作用, 第 37 回 日本分子生物学会, 2014 年 11 月 25-27 日, 横浜
- 7) 佃英樹, 今井正彦, 高橋典子, レチノイン酸によるアクチン重合因子に及ぼす影響, 第 37 回 日本分子生物学会, 2014 年 11 月 25-27 日, 横浜
- 8) 李川, 今井正彦, 高橋典子, ビタミン A 摂取量調節による癌予防, フォーラム 2015 : 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2015 年 9 月 17-18 日, 神戸
- 9) N. Takahashi, M. Tsubuki, C. Li, and M. Imai, Effects of caffeic acid phenethyl ester derivatives on lipid absorption and accumulation, The 43rd Symposium on Structural Activity Relationship 2015 and The 10th Japan-China Joint Symposium on Drug Discovery and Development (SAR2015), 2015 年 9 月 27-29 日, Niigata, Japan
- 10) C. Li, M. Imai, and N. Takahashi, Effects of retinoids on refractory cancers, 3rd International Retinoid Conference and 26th Congress of the Japanese Society for Retinoid research, 2015 年 10 月 20-23 日, Gifu, Japan
- 11) M. Imai, K. Takeda, and N. Takahashi, Inhibition of human fibrosarcoma HT1080 cell growth and invasion by *p*-dodecylaminophenol, 3rd International Retinoid Conference and 26th Congress of the Japanese Society for Retinoid research, 2015 年 10 月 20-23 日, Gifu, Japan
- 12) 掛貴達, 高増綾香, 森美智, 今井正彦, 長谷川晋也, 高橋典子, 強力な抗酸化物質である AP 誘導体の抗炎症作用, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28-30 日, 横浜
- 13) 武井宏樹, 大森加南子, 佃英樹, 佐藤祐顕, 今井正彦, 辻勉, 高橋典子, RA による HL60 細胞分化における GAPDH と構造蛋白質の発現, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28-30 日, 横浜
- 14) 長谷川晋也, 山崎正博, 今井正彦, 福井哲也, 高橋典子, タンパク質のアセチル化におけるケトン体利用酵素の役割, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28-30 日, 横浜
- 15) N. Takahashi, T. Ohba, T. Kake, Y. Sasaki, M. Imai, M. Yamasaki, S. Hasegawa, and Y. Fujiu, FASEB 3rd International Conference on Retinoids, 2016 年 6 月 19-24 日, West Palm Beach, FL, USA
- 16) 今井正彦, 小澤翼, 濱野雄貴, 岩本優花, 長谷川晋也, 山崎正博, 高橋典子, ロバスタチンによるオートファジー誘導作用, フォーラム 2016 : 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2016 年 9 月 10-11 日, 東京
- 17) 高橋典子, 武井宏樹, 今井正彦, 長谷川晋也, 山崎正博, 佐藤祐顕, レチノイン酸による細胞分化時の GAPDH 蛋白質の変化, 第 89 回日本生化学会大会, 2016 年 9 月 25-27 日, 仙台
- 18) 今井正彦, 掛貴達, 長谷川晋也, 山崎正博, 津吹政可, 高橋典子, Effects of cinnamic acid derivatives on lipid absorption and accumulation, 第 27 回日本レチノイド研究会学術集会, 2016 年 10 月 22-23 日, 東京
- 19) 李川, 今井正彦, 長谷川晋也, 山崎正博, 高橋典子, 難治癌に対する Retinol による増殖抑制メカニズムの探索, 第 27 回日本レチノイド研究会学術集会, 2016 年 10 月 22-23 日, 東京
- 20) 山王豊盛, 今井正彦, 酒井亜沙子, 高橋勝彦, 長谷川晋也, 山崎正博, 高橋典子, HL60 細胞分化における核内プロテインキナーゼ A に関する研究, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 25-27 日, 仙台
- 21) 今井正彦, 李川, 長谷川晋也, 山崎正博, 高橋典子, レチノールによる難治胆嚢癌細胞の増殖抑制メカニズムの解明, 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 25-27 日, 仙台

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 典子 (Takahashi Noriko)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号 : 50277696

(2) 研究分担者

高橋 勝彦 (Takahashi Katsuhiko)

星薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号 : 80307066

(3) 研究分担者

今井 正彦 (Imai Masahiko)

星薬科大学・薬学部・助教

研究者番号 : 40507670