

# Subcellular localization and control of activity of telomerase

|       |  |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者:<br>公開日: 2018-02-08<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: Murakami, Seishi<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="https://doi.org/10.24517/00050053">https://doi.org/10.24517/00050053</a>                            |

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



# テロメラーゼの細胞内 局在と活性制御

研究課題番号 17390091

平成 17 年度—19 年度科学研究費補助金（基盤 B）  
研究成果報告書

平成 20 年 5 月

研究代表者 村上清史  
(金沢大学名誉教授)

金沢大学附属図書館



1300-04646-5

## は し が き

### 研究組織

研究代表者：村上 清史(ムラカミ セイシ)  
金沢大学・名誉教授

研究分担者：善岡 克次(ヨシオカ カツジ)  
金沢大学・がん研究所. 教授

研究分担者：本多 政夫 (ホンダ マサオ)  
金沢大学・医学系研究科. 准教授

### 研究経費

平成 17 年度 9,000,000 円(直接経費：9,000,000 円, 間接経費： 0 円)  
平成 18 年度 2,800,000 円(直接経費：2,800,000 円, 間接経費： 0 円)  
平成 19 年度 3,640,000 円(直接経費：2,800,000 円, 間接経費：840,000 円)

## 1. 研究のまとめ

### 研究の背景と目的

テロメラーゼはテロメラーゼ逆転写酵素(TERT)と鋳型 RNA (TERC) の 2 成分からなり、染色体末端のテロメア反復配列の複製に特化した酵素であり、細胞寿命の維持に係わる。テロメラーゼの発現は、ヒト初代細胞の不死化とがん化に必須であり、ヒト初代体細胞にはその発現がないとされ、がん細胞で強い発現が見られることから、テロメラーゼは抗がん剤研究の有力な標的である。テロメラーゼは、ヒト初代細胞では核小体に優先的に分布し、多くのがん細胞では核質に分布する。我々は、hTERT とヌクレオリンが特異的に相互作用することを見出し、両者の相互作用が hTERT の細胞内局在制御に関わる可能性を提示した (Khurts S et al., J Biol Chem, 279(49):51508-15515(2004)). hTERT は、転写制御以外に、細胞質、核小体、核質など細胞内の移送段階の制御を受けている。また我々は、B 型肝炎ウイルス (HBV) の多機能制御因子 X 蛋白 (HBx) がヒト初代細胞の不死化とがん化を促進する予備的な結果を得て、テロメラーゼ活性化の可能性の検討が必要となった。本研究の目的は、hTERT の細胞内局在とテロメラーゼ複合体の活性化機構に関わる制御因子の探索と解析を行い、テロメラーゼ活性を修飾する因子の役割を解明する。具体的には、イ. 標識タグ hTERT を導入した培養細胞株を樹立し、テロメラーゼ複合体を生化学的精製法及び affinity chromatography 法により精製し、複合体の挙動と hTERT と相互作用する因子の同定を進め、ロ. ヒト初代細胞と不死化細胞のがん化の過程での HBV X 蛋白 (HBx) の役割と、HBx の形質転換促進に伴う遺伝子発現のプロファイルを検討する。ハ. hTERT と相互作用するヌクレオリンと C 型肝炎ウイルス (HCV) の RNA 依存 RNA 合成酵素 (NS5B) との相互作用による複製制御活性を検討する。

## 主な研究結果

### 1. 2成分共発現による組み換え型ヒトテロメラーゼの部分精製

hTERT と hTERC 発現ウイルスベクターを昆虫細胞に感染させ、2成分の共発現により組み換え型ヒトテロメラーゼを部分精製を行った。その結果、680 kDa (Peak I) と 380 kDa (Peak II) の異なったテロメラーゼ活性を持つ複合体を分離精製した。Peak II はテロメラーゼと Hsp90 が複合体を形成し、テロメラーゼ活性は Hsp90 阻害剤に感受性を示し、hTERT はプロテアソーム依存性に分解された。Peak I の活性は Hsp90 阻害剤の影響を受けず、安定な複合体として存在し、nucleolin と結合していることが示唆された。Peak I の複合体は、抗 FLAG-hTERT を用いた affinity 精製が可能であることから、N 端側が露出していると結論された(文献 25)。

### 2. ヒト培養細胞のテロメラーゼ複合体の存在様式と活性。

HeLa 細胞と FLAG-hTERT が安定発現する HeLa 細胞株を用いて、ヒト培養細胞のテロメラーゼ複合体の存在様式を検討した。HeLa 細胞の可溶化抽出液を、直接或いは抗 FLAG 抗体(M2)に吸着した画分し、分子篩法で分画した。その結果、分子量約 680kDa と 400kDa の二種類の異なる活性型テロメラーゼ複合体を見出した。分子量約 680kDa の複合体は Hsp90 を含まず、Hsp90 阻害剤に耐性であった。また内因性 hTERT と FLAG-hTERT の大半は分子量約 680kDa の複合体に分布していた。一方、分子量約 400kDa の複合体は Hsp90 を含み、Hsp90 阻害剤に感受性を示すと共に hTERT は不安定であり、プロテアソーム阻害剤は分子量約 400kDa の複合体を安定化した。テロメラーゼ阻害剤で hTERT の分解が阻止された結果は、分子量約 400kDa の複合体の hTERT はプロテアソーム経路による分解制御を受けていることを示唆した。分子量約 680kDa の複合体の画分にはヌクレオリンが含まれるが、400kDa の複合体の画分には殆どヌクレオリンは回収されなかった。これらの結果は、細胞内で異なる 2 種類の活性型テロメラーゼ複合体が存在し、テロメラーゼの異なる局在或いは活性型テロメラーゼの異なる機能が存在する可能性を示唆した。これらの複合体は、昆虫細胞系で発現した組み換え型テロメラーゼ複合体と近似していた(文献 25)。

### 3. HBx の形質転換促進能とテロメラーゼ活性の修飾

ヒト正常線維芽(BJ) HBx を導入した安定発現株では、テロメラーゼの弱い活性化が観察され、細胞の老化(senescence)の遅延が観察されたが、細胞の不老化は観察されなかった。hTERT を導入により不老化した BJ 細胞(BJ-hTERT)に活性化型 Ras を導入すると、Oncogene Induced Senescence (OIS)が観察される。BJ-hTERT 細胞株に活性化型 Ras と HBx を導入すると、OIS が観察されず細胞の増殖は継続した。両因子の共発現 BJ-hTERT 細胞株は、soft agar 中でコロニー形成能を示し、この細胞株をヌードマウスに移植すると量依存的に腫瘍形成が観察された。これらの結果 HBx は、活性化型 Ras による OIS を克服し、形質転換を促進能を持つことが示された。HBx 形質転換促進能には、aa74-94 と aa111-131 の 2 配列が必須であり、aa1-49 が付加的な役割を示した。ジーンチ

ップ解析では、HBx と活性型 Ras が共発現した不死化 BJ 細胞で、不死化 BJ 細胞に比較し、アポトーシス関連因子や MAP キナーゼシグナル伝達経路など細胞周期と細胞増殖に関与する因子と、SRC など癌遺伝子関連因子の発現亢進が認められた (文献 1, 15, 27)。

#### 4. ヌクレオリンの RNA 合成複製酵素活性への関与。

hTERT と特異的に相互作用するヌクレオリンは、C 型肝炎ウイルス (HCV) 複製酵素である NS5B と特異的な相互作用を持つ。ヌクレオリンと NS5B との相互作用が HCV の複製に必須であることが、ヌクレオリン結合性を消失した HCV NS5B 変異を持つ HCV サブレプリコン系では HCV 複製が全く起きないことと、RNAi 法でヌクレオリン発現が低下した細胞では、HCV 複製が大きく低下する結果により示された (文献 14, 26)。

## 2. 研究発表 (2 重下線は研究代表者、下線は研究分担者)

### 1) 学会誌等発表

2005年

1. Tang H, Delgermaa L, Huang F, Oishi N, Liu L, He L, Zhao L, Murakami S. (2005) Transcriptional transactivation function of HBx protein is important for the augmentation role in Hepatitis B Virus replication. *J Virol.* 79(9):5548-5556.
2. Hayashi N, Nomura T, Sakumoto N, Mukai Y, Kaneko Y, Harashima S, Murakami S. (2005) The *SIT4* gene, which encodes protein phosphatase 2, is required for telomere function in *Sccharomyces cerevisiae*. *Current genetics.* 47:359-367
3. Le TTT, Zhang S, Hayashi N, Yasukawa M, Delgermaa L, Murakami S. (2005) Mutational analysis of human RNA polymerase II subunit 5 (RPB5): the residues critical for interactions with TFIIF subunit RAP30 and Hepatitis B Virus X protein. *J Biochem (Tokyo).* 138(3):215-224.
4. Takino T, Nakada M, Miyamori H, Watanabe Y, Sato T, Gantulga D, Yoshioka K. Yamada KM, Sato H. (2005) JSAP1/JIP3 cooperates with focal adhesion kinase to regulate c-Jun N-terminal kinase and cell migration. *J Biol Chem.* 2005 Nov 11;280(45):37772-37781.
5. Machida I, Wakusawa S, Sanae F, Hayashi H, Kusakabe A, Ninomiya H, Yano M, Yoshioka K. (2005) Mutational analysis of the MRP2 gene and long-term follow-up of Dubin-Johnson syndrome in Japan. *J Gastroenterol.* 40(4):366-70.
7. Sato T, Hidaka K, Iwanaga A, Ito M, Asano M, Nakabeppu Y, Morisaki T, Yoshioka K. (2005) Impairment of cardiomyogenesis in embryonic stem cells lacking scaffold protein JSAP1. *Biochem Biophys Res Commun.* 338(2):1152-7.
8. Honda M, Shimazaki T, Kaneko S. (2005) La protein is a potent regulator of replication of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C through internal ribosomal entry site-directed translation. *Gastroenterology.* 128(2):449-62.
9. Iida H, Honda M, Kawai HF, Yamashita T, Shiota Y, Wang BC, Miao H, Kaneko S. (2005) Ephrin-A1 expression contributes to the malignant characteristics of {alpha}-fetoprotein producing hepatocellular carcinoma. *Gut.* 54(6):843-51.

10. Honda M, Kawai H, Shirota Y, Yamashita T, Kaneko S. (2005) Differential gene expression profiles in stage I primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 100(9):2019-2030.
11. Honda M, Kawai H, Shirota Y, Yamashita T, Takamura T, Kaneko S. (2005) cDNA microarray analysis of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and consecutive disease manifestation. *J Autoimmun.* 25(2):133-40.
12. Honda M, Kawai H, Shirota Y, Yamashita T, Kaneko S. (2005) Differential gene expression profiles in stage I primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 100(9):2019-2030.
13. Kawaguchi K, Honda M, Yamashita T, Shirota Y, Kaneko S. (2005) Differential gene alteration among hepatoma cell lines demonstrated by cDNA microarray-based comparative genomic hybridization. *Biochem Biophys Res Commun.* 329(1):370-380.

## 2006年

14. Shimakami T, Honda M, Kusakawa T, Murata T, Shimotohno K, Kaneko S Murakami S. (2006) Effect of Hepatitis C Virus (HCV) NS5B-Nucleolin Interaction on HCV Replication with HCV Subgenomic Replicon. *J. Virol.*, 80 (7): 3332-3340.
15. Tang H, Oishi N, Kaneko S, Murakami S. (2006) The Molecular functions and the biological roles of Hepatitis B Virus X protein (HBx) *Cancer Sci.*, 97(10):977-983.
16. Kong L, Ueno M, Itoh M, Yoshioka K, Takakura N. (2006) Identification and characterization of mouse PSF1-binding protein, SLD5. *Biochem Biophys Res Commun.* 339(4):1204-1207.
17. Wang Y, Yoshioka K, Azam MA, Takuwa N, Sakurada S, Kayaba Y, Sugimoto N, Inoki I, Kimura T, Kuwaki T, Takuwa Y. (2006) Class II phosphoinositide 3-kinase alpha-isoform regulates Rho, myosin phosphatase and contraction in vascular smooth muscle. *Biochem J.* 394(Pt 3):581-92.
18. Bayarsaikhan M, Shiratsuchi A, Gantulga D, Nakanishi Y, Yoshioka K. (2006) Selective expression of the scaffold protein JSAP1 in spermatogonia and spermatocytes. *Reproduction.* 131(4):711-719.
19. Sugimoto N, Takuwa N, Yoshioka K, Takuwa Y. (2006) Rho-dependent, Rho kinase-independent inhibitory regulation of Rac and cell migration by LPA1 receptor in Gi-inactivated CHO cells. *Exp Cell Res.* 312(10):1899-908.
20. Inoki I, Takuwa N, Sugimoto N, Yoshioka K, Takata S, Kaneko S, Takuwa Y. (2006) Negative regulation of endothelial morphogenesis and angiogenesis by S1P2 receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 346(1):293-300.
21. Honda M, Yamashita T, Ueda T, Takatori H, Nishino R, Kaneko S. (2006) Different signaling pathways in the livers of patients with chronic hepatitis B or chronic hepatitis C. *Hepatology.* 44(5):1122-1138.
22. Yamashita T, Arai K, Sakai A, Mizukoshi E, Sakai Y, Kagaya T, Nakamoto Y, Honda M, Wada T, Yokoyama H, Kaneko S. (2006) Virological effects and safety of combined double filtration plasmapheresis (DFPP) and interferon therapy in patients with chronic hepatitis C: A preliminary study. *Hepatol Res.* 36(3):167-175.
23. Sunagozaka H, Tsuji H, Mizukoshi E, Arai K, Kagaya T, Yamashita T, Sakai A, Nakamoto Y, Honda M, Kaneko S. (2006) The development and clinical features of splenic aneurysm associated with liver cirrhosis. *Liver Int.* 26(3):291-297.

2007年

24. Hayashi N, Murakami S, Tsurusaki S, Nagaura Z, Oki M, Nishitani H, Kobayashi M, Shimizu H, Yamamoto K, Nishimoto T. (2007) Temperature-sensitive defects of the GSP1 gene, yeast Ran homologue, activate the Tel1-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 353(2):330-336.
25. Mizuno H, Khurts S, Seki T, Hirota Y, Kaneko S, \*Murakami S. (2007) Human telomerase exists in two distinct active complexes in vivo. *J. Biochem (Tokyo)*, 141(5): 641-652.
26. Kusakawa T, Shimakami T, Kaneko S, Yoshioka K, \*Murakami S. (2007) Functional interaction of Hepatitis C Virus (HCV) NS5B with Nucleolin GAR domain. *J. Biochem (Tokyo)*. 141(6): 917-927.
27. Oishi N, Khurts S, Nakamoto Y, Honda M, Kaneko S, \*Murakami S. (2007) Hepatitis B Virus X protein overcomes oncogenic RAS-induced senescence in human immortalized cells. *Cancer Science*, 98(10) : 1540-1548.
27. Hayashi N, Kobayashi M, Shimizu H, Yamamoto K, Murakami S, Nishimoto T. (2007) Mutations in Ran system affected telomere silencing in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochem Biophys Res Commun.* (2007) 363(3) :788-794.
28. Bayarsaikhan M, Takino T, Gantulga D, Sato H, Ito T, Yoshioka K. (2007) Regulation of N-cadherin-based cell-cell interaction by JSAP1 scaffold in PC12h cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 353(2):357-362.
29. Azam MA, Yoshioka K, Ohkura S, Takuwa N, Sugimoto N, Sato K, Takuwa Y. (2007) Ca<sup>2+</sup>-independent, inhibitory effects of cyclic adenosine 5'-monophosphate on Ca<sup>2+</sup> regulation of phosphoinositide 3-kinase C2alpha, Rho, and myosin phosphatase in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther.* 320(2):907-916.
30. Yoshioka K, Sugimoto N, Takuwa N, Takuwa Y. (2007) Essential role for class II phosphoinositide 3-kinase alpha-isoform in Ca<sup>2+</sup>-induced, Rho- and Rho kinase-dependent regulation of myosin phosphatase and contraction in isolated vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol.* 71(3):912-920.
31. Iwanaga A, Sato T, Sugihara K, Hirao A, Takakura N, Okamoto H, Asano M, Yoshioka K. (2007) Neural-specific ablation of the scaffold protein JSAP1 in mice causes neonatal death. *Neurosci Lett.* 429(1):43-48.
32. Tateno M, Honda M, Kawamura T, Honda H, Kaneko S. (2007) Expression profiling of peripheral-blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis C undergoing interferon therapy. *J Infect Dis.* 15;195(2):255-267.
33. Misu H, Takamura T, Matsuzawa N, Shimizu A, Ota T, Sakurai M, Ando H, Arai K, Yamashita T, Honda M, Yamashita T, Kaneko S. (2007) Genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately upregulated with fasting hyperglycaemia in livers of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 50(2):268-277.
34. Hiraga N, Imamura M, Tsuge M, Noguchi C, Takahashi S, Iwao E, Fujimoto Y, Abe H, Maekawa T, Ochi H, Tateno C, Yoshizato K, Sakai A, Sakai Y, Honda M, Kaneko S, Wakita T, Chayama K. (2007) Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis C virus and its susceptibility to interferon. *FEBS Lett.* 581(10):1983-1987.
35. Takamura T, Honda M, Sakai Y, Ando H, Shimizu A, Ota T, Sakurai M, Misu H, Kurita S, Matsuzawa-Nagata N, Uchikata M, Nakamura S, Matoba R, Tanino M,

- Matsubara K, Kaneko S. (2007) Gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells reflect the pathophysiology of type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 361(2):379-384.
36. Komura T, Mizukoshi E, Kita Y, Sakurai M, Takata Y, Arai K, Yamashita T, Ohta T, Shimizu K, Nakamoto Y, Honda M, Takamura T, Kaneko S. (2007) Impact of diabetes on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment in patients with viral hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 102(9):1939-1946.
37. Matsuzawa N, Takamura T, Kurita S, Misu H, Ota T, Ando H, Yokoyama M, Honda M, Zen Y, Nakanuma Y, Miyamoto K, Kaneko S. (2007) Lipid-induced oxidative stress causes steatohepatitis in mice fed an atherogenic diet. *Hepatology.* 46(5):1392-1403.
38. Minagawa H, Honda M, Miyazaki K, Tabuse Y, Teramoto R, Yamashita T, Nishino R, Takatori H, Ueda T, Kamijo K, Kaneko S. (2007) Comparative proteomic and transcriptomic profiling of the human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 366(1):186-192.
39. Teramoto R, Minagawa H, Honda M, Miyazaki K, Tabuse Y, Kamijo K, Ueda T, Kaneko S. (2007) Protein expression profile characteristic to hepatocellular carcinoma revealed by 2D-DIGE with supervised learning. *Biochim Biophys Acta.* 1784(5):764-772.

## 2) 学会等発表

2005 年

<国際学会等>

1. Murakami S. Transcriptional modulation of Hepatitis B Virus X protein (HBx) and its roles in HBV replication and in transformation of human cells. *Shirokane International Symposium, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Jul. 22-24, 2005*
2. Oishi N, Masutomi K, Tang H, Kaneko S, Murakami S. Transcriptional modulation of Hepatitis B Virus X protein (HBx) may be critical its transformation ability on human immortal cells. *International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Heidelberg, Germany, Sep. 18-21, 2005*
3. Zhang S, Le TTT, Tang H, Wei W, Hayashi N, Murakami S. DNA-binding ability of RNA polymerase II subunit 5 (RPB5) in relation to the coactivation function of Hepatitis B Virus X protein (HBx). *International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Heidelberg, Germany, Sep. 18-21, 2005*
4. Le TTT, Zhang S, Hayashi N, Yasukawa M, Delgermaa L, Murakami S. Interaction of Hepatitis B Virus protein (HBx) and human RPB5: fine mapping of the critical sequence and residues by two-step alanine scanning. *International Meeting on the Molecular Biology of Hepatitis B Viruses, Heidelberg, Germany, Sep. 18-21, 2005.*
5. Hayashi N. Roles of Ran in cell cycle. *International symposium on ran and cell cycle, Awaji, Japan, Oct. 2-4, 2005*
6. Shimakami T, Murakami S. *12th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, Montreal, Canada, Oct. 2-6, 2005*
7. Murakami S. Hepatitis B Virus X protein: Transcriptional modulation in HBV replication and positive role in tumorigenesis using immortalized human primary cells.



Invited lecture at Suzhou University, Suzhou, China, Oct. 24, 2005

8. Murakami S. Diverse flows of genetic information. Invited lecture at Suzhou University, Suzhou, China, Oct. 26, 2005
9. Shimakami T, Honda M, Kaneko S, Murakami S. Effect of interaction between HCV NS5B and nucleolin on HCV RNA replication 第 56 回 米国肝臓学会
10. Sunagozaka H, Honda M Yamashita T, Takatori H, Nishino R, Ueda T, Kaneko S. Identification of a novel growth factor in hepatocellular carcinoma using the sage method. 第 56 回 米国肝臓学会
11. Honda M, Shimazaki T, Murata T, Shimotohno K, Lemon S, Kaneko S. La protein is a potent regulator of replication of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C through internal ribosomal entry site(IRES) directed translation 第 56 回 米国肝臓学会
12. Honda M, Yamashita T, Minagawa H, Kaneko S. Combined proteome analysis of hepatocellular carcinoma and quantitative transcriptome analysis by serial gene expression analysis. 第 56 回 米国肝臓学会
13. Yamashita T, Honda M, Ueda T, Sunakozaka H, Kaneko S. Transcriptional activation of small ubiquitinrelated modifier-3 enhances stress resistant cell growth in hepatocellular carcinoma. 第 56 回 米国肝臓学会
14. Ueda T, Honda M, Yamashita T, Nishino R, Takatori H, Kaneko S. A unique feature of metabolic changes of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma 第 56 回 米国肝臓学会

<国内学会等>

15. レイ トウイ、張世俊、林直之、村上清史。RPB5 と RAP30 および HBx との相互作用:点突然変異酵母 RPB5 のアウトカム。第 64 回日本癌学会総会、札幌、9 月 14-16 日、2005。
16. 大石尚毅、クルツ シラガルディ、中本安成、金子周一、村上清史。B 型肝炎ウイルス X 蛋白 (HBx) はヒト正常細胞において活性化 H-Ras の senescence 誘導に拮抗し、cell transformiaion を促進する。第 64 回日本癌学会総会、札幌、9 月 14-16 日、2005。
17. 島上哲朗、本多政夫、草川貴史、下遠野邦忠、金子周一、村上清史。HCV NS5B とヌクレオリンの相互作用の HCV RNA 複製に与える影響に関する検討。第 64 回日本癌学会総会、札幌、9 月 14-16 日、2005。
18. 林直之、西本毅治、原島俊、村上清史。出芽酵母の 2A 型プロテインホスファターゼのテロメアと細胞寿命に対する機能。第 28 回日本分子生物学会年会、福岡、12 月 7-10 日、2005。
19. 草川貴史、島上哲朗、金子周一、村上清史。RGG domain of Nucleolin affects HCV replication. 第 28 回日本分子生物学会年会、福岡、12 月 7-10 日、2005。
20. Sato, T., Hidaka, K., Nishida, J., Morisaki, T., Nakabeppu, Y. and Yoshioka K. Scaffold protein JSAP1 is involved in cardiomyocyte lineages differentiated from embryonic stem cells. The 58th Annual Meeting of Japan Society for Cell Biology
21. 佐藤 時春、岩永 飛鳥、寅嶋 崇、杉原 一司、平井 宏和、浅野 雅秀、善

- 岡克次 小脳初代培養系を用いた足場タンパク質 JSAP1 の解析 第28回日本分子生物学会年会
22. 山口 忠之、伊藤 道彦、神田 宏美、善岡克次、高松 信彦、柴 忠義 JNK カスケードの足場タンパク質 JNKBP1 の解析 第28回日本分子生物学会年会
23. Kudo, T., Kobayashi, T., Henmi, T., Ito, M., Yoshioka K., Matsumoto, K., Ichijo, H., Miyazono, K. and Tamura, S. Functional regulation of BMP receptor type II by the BMP dependent ASK1/JNK signaling. 第78回日本生化学会大会
24. 滝野 隆久、中田 光俊、善岡克次、宮森 久志、佐藤 博 MAPK 足場蛋白 JSAP1 による細胞運動制御 第64回日本癌学会学術総会
25. 本多政夫, 上田晃之, 金子周一 慢性肝炎・肝細胞癌における脂肪化の意義-cDNA マイクロアレイを用いた解析から- 第91回 日本消化器病学会
26. 本多政夫, 島崎猛夫, 金子周一 C型肝炎ウイルス複製制御に関わる宿主因子の検討 第41回 日本肝臓学会
27. 本多政夫, 島崎猛夫, 金子周一 C型肝炎ウイルス複製に関する宿主因子の検討 第9回 日本肝臓学会
28. 島上哲朗, 酒井明人, 西野隆平, 飯田宏, 北村和哉, 荒井邦明, 加賀谷尚史, 酒井佳夫, 山下竜也, 辻宏和, 水腰英四郎, 中本安成, 本多政夫, 金子周一 原発性胆汁性肝硬変症の経過中にバセドウ病を合併し, 進行性の黄疸を来した一例 第36回 日本肝臓学会

2006 年

<国際会議等>

29. Oishi N, Masutomi K, Khurts S, Nakamoto Y, Kaneko S, Murakami S. Hepatitis B Virus X protein overcomes oncogene-induced senescence with active H-Ras-V12 in human immortal cells. 国際ウイルス性肝炎・肝臓病学会議 2006/7/1
30. Oishi N, Nakamoto Y, Honda M, Murakami S, Kaneko S. Hepatitis B Virus X protein overcomes oncogene-induced senescence with active H-RasV12 in human immortal cells 米国肝臓学会 2006/10/30
31. Sato, T., Torashima, T., Hirai, H., Asano, M., Yoshioka K. JSAP1 regulates proliferation of granule precursor cells in the developing mouse cerebellum .46th Annual Meeting of the American Society for Cell Biology, Dec., 2006, San Diego, CA, USA.
32. Kawaguchi K, Honda M, Ueda T, Takatori H, Sakai Y, Kaneko S. Genomic amplification and overexpression of angiogenic factor jagged1 in  $\alpha$ -fetoprotein positive hepatoma cells、米国肝臓学会 10/30/2006
33. Imamura M, Hiraga N, Tsuge M, Noguchi C, Takahashi S, Iwao E, Tateno C, Honda M, Kaneko S, Wakita T, Yoshizato K, Chayama K, Infection of human hepatocyte chimeric mouse with genetically engineered hepatitis C virus and its susceptibility to interferon. 米国肝臓学会 10/28/2006
34. Ueda T, Honda M, Yamashita T, Nishino R, Takatori H, Kaneko S. A unique feature

- of metabolic changes in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma and molecular targets. 米国肝臓学会 10/30/2006
35. Sakai Y, Honda M, Fujinaga H, Komura T, Kaneko S. Molecular Signature of Peripheral Blood Mononuclear Cells Successfully Discerns Hepatocellular Carcinoma Associated with Hepatitis C-related Liver Cirrhosis Identifying a Set of 11 Genes for Diagnosis. 米国肝臓学会 10/31/2006
36. Honda M, Misu H, Takamura T, Matsuzawa N, Shimizu A, Ohta T, Sakurai M, Ando H, Arai K, Yamashita T, Yamashita T, Kaneko S. Different regulation of genes for mitochondrial oxidative phosphorylation in liver and skeletal muscle of patients with type 2 diabetes. 米国肝臓学会 10/29/2006
37. Honda M, Imamura M, Hiraga N, Sakai A, Chayama K, Kaneko S. Gene expression profiling of human hepatocyte chimeric mice infected with hepatitis C virus compared to profiling of livers from chronic hepatitis C patients. 米国肝臓学会 10/28/2006
38. Kawaguchi K, Honda M, Ueda T, Takatori H, Sakai Y, Kaneko S. Genomic amplification and over-expression of angiogenic factor Jagged1 in  $\alpha$ -fetoprotein positive hepatoma cells. 米国肝臓学会 10/30/2006

<国内学会>

39. 大石尚毅、増富健吉、中本安成、金子周一、村上清史 B型肝炎ウイルス X 蛋白(HBx)はヒト正常細胞において活性化 Ras の老化誘導に拮抗し、細胞の形質転換を促進する 日本肝臓学会 2006/5/25
40. 島上哲朗、本多政夫、山下竜也、下遠野邦忠、金子周一、村上清史 HCV NS5B とヌクレオリンの相互作用の HCV RNA 複製に与える影響に関する検討 日本肝臓学会 2006/5/25
41. Bayarsaikhan M., Gantulga D., Wang, G., Yoshioka K. The scaffold protein JSAP1 regulates the proliferation and differentiation of PC12 cells. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June, 2006, Kyoto, Japan.
42. Kudo, T., Kobayashi, T., Li, M.G., Ito, M., Yoshioka K., Matsumoto, K., Ichijo, H., Miyazono, K., Tamura, S. JNK regulates the BMP-Smad signaling pathway by binding to and phosphorylating the BMP receptor, BMPRII. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June, 2006, Kyoto, Japan
43. 三浦 会里子、深谷 昌弘、佐藤 時春、杉原 一司、浅野 雅秀、善岡克次、渡辺 雅彦 マウス脳における JSAP1 の発現と局在 第29回 日本神経科学大会、2006年7月、京都
44. 岩永 飛鳥、佐藤 時春、Davaakhuu Gantulga、杉原 一司、中村 由季子、浅野 雅秀、大村 昌子、平尾 敦、善岡克次 遺伝子改変マウスを用いた足場タンパク質 JLP の解析 日本分子生物学会 2006 フォーラム、2006年12月、名古屋
45. 内田 早苗、善岡克次、中釜 齊、松永 司、石坂 幸人、山下 克美 ストレス応答性 MAP キナーゼ経路による CDC25B の制御 日本分子生物学会 2006 フォーラム、2006年12月、名古屋

2007 年

〈国際会議等〉

46. Murakami S. Biological functions of hepatitis B virus X protein. Japan-Korea Joint Symposium on Recent Advance in Medical Science. Nov. 15, 2007 Chonbok Univ, Korea.
47. Shimakami T, Kusakawa T, Honda M, Kaneko S, Yohioka K, Murakami S. Functional interaction of hepatitis C virus NS5B with nucleolin GAR domain. International symposium on Hepatitis C Virus & Related Viruses
48. MASAO HONDA, TARO YAMASHITA, TERUYUKI UEDA, HAJIME TAKATORI, RYUHEI NISHINO and SHUICHI KANEKO. Different Signaling Pathways in the Liver of Patients with Chronic Hepatitis Induced by Hepatitis B and Hepatitis C Virus Infections, APASL Kyoto 2007
49. Sakai Y, Honda M, Fujinaga H, Tatsumi I, Kaneko S. Gene Expression Profile of Peripheral Blood Mononuclear Cells May Reflect Those of Tumor-infiltrating Lymphocytes in Hepatocellular Carcinoma. 第 58 回 米国肝臓学会 11/6/2007
50. Hodo Y, Hashimoto S, Deshimaru S, Honda M, Yamashita T, Ueda T, Matsushima K, Kaneko S. Comprehensive gene expression analysis in hepatocellular carcinoma (HCC) by newly developed 5'-end SAGE method and identification of novel up-regulated intronic transcript. 第 58 回 米国肝臓学会 11/6/2007
51. Honda M, Ueda T, Yamashita T, Nishino R, Takatori H, Kaneko S. Comprehensive gene expression analysis of iron metabolism-related genes in patients with chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. 第 58 回 米国肝臓学会 11/6/2007
52. Ura S, Honda M, Ueda T, Nishino R, Takatori H, Nakamura M, Kaneko S. MicroRNA expression profiling combined with analysis of target gene expression in chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. 第 58 回 米国肝臓学会 11/3/2007
53. Takamura T, Nagata N, Komura T, Sakai Y, Honda M, Kaneko S. Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. Keystone Symposia(X3) 2/22/2008

〈国内学会〉

54. 林 直之、西本毅治、村上清史、山本健一 テロメアサイレンシングにおける出芽酵母 Ran 系遺伝子群の機能 第 30 回日本生物学会年会 2007 年 10 月 3-5 日 パシフィコ横浜
55. 佐藤 時春、寅嶋 崇、杉原 一司、平井 宏和、浅野 雅秀、善岡克次 足場タンパク質 JSAP1 はマウス顆粒前駆細胞の増殖を負に制御する 第 30 回 日本分子生物大会・第 80 回日本生化学会大会合同大会、2007 年 12 月、横浜
56. 岩永 飛鳥、王 光敏、杉原 一司、託見 健、檜垣 小百合、清水 慶子、林 基治、浅野 雅秀、善岡克次 精子形成過程における足場タンパク質 JLP の機能解析 第 30 回 日本分子生物大会・第 80 回日本生化学会大会合同大会、2007 年 12 月、横浜
57. Yamashita, K., Yoshioka K., Matsunaga, T., Nakagama, H., Ishizaka, Y.

JNK targets Cdc25B for degradation. 66th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Dec., 2007, Yokohama, Japan.

58. 本多政夫, 上田晃之, 金子周一. 慢性肝炎、肝細胞癌における鉄代謝関連因子の網羅的発現解析. 第93回 日本消化器病学会総会 4/21/2007
59. 本多政夫, 今村道雄, 酒井明人, 酒井佳夫, 茶山一彰, 金子周一. C型肝炎ウイルス感染に伴うヒト肝細胞キメラマウスの遺伝子発現プロファイル解析. 第43回 日本肝臓学会総会 5/31/2007
60. 酒井佳夫, 本多政夫, 藤永晴夫, 金子周一. C型肝炎硬変および肝細胞癌合併患者における末梢血液単核球細胞の包括的遺伝子発現解析による病態解析と診断への応用. 第43回 日本肝臓学会総会 5/31/2007
61. 砂子阪肇, 本多政夫, 金子周一. 遺伝子発現プロファイルを用いた肝細胞癌治療における新規腫瘍マーカーの同定. 第43回 日本肝臓学会総会 5/31/2007
62. 荒井邦明, 山下竜也, 上田晃之, 砂子阪肇, 酒井佳夫, 水腰英四郎, 酒井明人, 中本安成, 本多政夫, 松井修, 金子周一. 肝細胞癌症例に併存する乏血性結節の検討. 第43回 日本肝臓学会総会 6/1/2007