

## 生化学部門

### Department of Biochemistry

生物にとって、その遺伝情報を担うゲノム DNA を細胞から細胞へ、親から子へと正確に伝え維持することは最も基本的な生物学的機能であるが、ゲノム DNA やその前駆体であるヌクレオチドは、酸素呼吸の過程で必然的に発生する活性酸素や生体防御のために生体が能動的に産生する活性酸素によって酸化される危険に常に曝されている。活性酸素に曝された DNA やヌクレオチドプール中には種々の塩基あるいはヌクレオチドの酸化体が生じるが、このような酸化的 DNA 損傷は修復されないと突然変異を引き起こすことで細胞のがん化の原因となり、あるいは細胞死をひき起こすことで多くの変性疾患の原因になると考えられる。本部門では、活性酸素による増殖性細胞の障害として「がん」に、また非増殖性細胞の障害として「神経細胞死」に注目して「活性酸素によるゲノム障害とその防御機構」の解明を目指して研究を進めている。

我々は、さらにゲノム障害から細胞のがん化や細胞死に至るメカニズムについても研究を進めている。核内転写因子 Jun や Fos は、ゲノムが障害を受けるとその発現が誘導され、その恒常的な発現は細胞のトランスフォーメーションやアポトーシスをひき起こす。ゲノム障害からいかなるメカニズムで細胞のがん化や細胞死がひき起こされるのか、Fos ファミリー遺伝子の 1 つである *fosB* 遺伝子を中心に、細胞レベルと個体レベルでの研究を進めている。我々は、*fosB* 遺伝子の発現が脳・神経細胞の機能制御においてもユニークな役割を持つことを明らかにしており、この観点からの研究も進めている。*fosB* 遺伝子は、択一的スプライシングにより FosB と  $\Delta$  FosB の 2 つの遺伝子産物をコードすることから、Fos ファミリーの中でもユニークである。

当部門の研究課題のうち「活性酸素による脳・神経細胞の障害とその防御機構」は、平成 10 年 12 月 1 日より平成 15 年 11 月 30 日までの 5 年間、科学技術振興事業団の戦略的基礎研究推進事業（研究領域「脳を守る」）からの研究費のサポートを受けることとなった。

当部門の助手、作見邦彦は、「発癌抑制におけるメチルトランスフェラーゼの役割」に関する研究成果により平成 10 年度日本癌学会奨励賞を受賞した。

平成 10 年度の人事異動は次の通りであった。4 月 1 日付で富永洋平を助手として、また松山朱美を技術補佐員として採用した。許萍が中華人民共和国からの訪問研究員として当部門での研究に参加した。医学系研究科大学院生として、2 年次の大西克典（内科系専攻）と榊原智子（福岡大学大学院医学系研究科からの特別研究学生）、そして一年次の井手康人（機能制御学専攻）、今磯泰幸（機能制御学専攻）、酒井康成（成長発達医学専攻）、田原一樹（臓器機能医学専攻）、平野世紀（分子医学系専攻）が新たに加わった。許萍は、10 月 1 日付けで日本学術振

興会外国人特別研究員に採用された。大学院生の西岡憲一（外科系専攻）は、平成11年3月31日付けで当部門における基礎履修を終了し、臨床教室へ戻った。

## A. 活性酸素によるゲノム障害とその防御機構

哺乳動物における自然突然変異の原因と発生の機構を明らかにする目的で、活性酸素による核酸の自然酸化に起因する突然変異とその抑制機構に注目して研究を進めた。具体的には、(a) 酸化ヌクレオチド、8-oxo-dGTP とその分解酵素（MTH1）、(b) DNA 中の酸化グアニン（8-oxoG）とその除去修復酵素（OGG1）、さらに (c) 8-oxoG に対合したアデニンを除去修復する酵素（MYH）について、その機能解析と発現制御について基礎的な解析を行った。また、これらの蛋白質の生物学的な意義を明らかにする目的で遺伝子欠損マウスの作製を進め、自然突然変異の発生に注目して解析を進めることを目指している。

### a. 酸化ヌクレオチド、8-oxo-dGTP とその分解酵素（MTH1）

ヒト MTH1蛋白質は、ヌクレオチドプール中の dGTP が活性酸素により酸化されて生じる 8-oxo-dGTP を 8-oxo-dGMP に分解することで DNA 複製の際に誤って取り込まれるのを防ぎ、 $A:T \rightleftharpoons C:G$  トランスバージョン型の突然変異を抑制する。我々は、哺乳動物やヒトの老化における活性酸素によるゲノム障害の実体を明らかにするべく、酸化ヌクレオチドプールの浄化に関わるヒト *MTH1* 遺伝子の解析を進め、(1) ヒト *MTH1* 遺伝子が 7 番染色体の短腕（22p）に位置し、(2) 5つの主なエクソンからなり、エクソン 1 が 1a と 1b、エクソン 2 が 2a、2b、2c の 3つのセグメントからなること、(3) これらエクソンの択一的スプライシングにより 7 種類の mRNA（Type 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4A, 4B）をコードすること、(4) エクソン 2 の 2b-2c 間の 5' スプライシング部位（GTGA）の配列が（GCGA）に置換された結果、2b-2c 間のスプライシングが不可能になり、Type 1 以外に 2b-2c が必ず連結した Type 2B, 3B, 4B のみが生じる遺伝的多型の存在と、(5) さらにアミノ酸（Val83→Met83）の置換を伴う遺伝的多型の存在を明らかにしてきた。

平成10年度は、(1) ヒト *MTH1* 遺伝子のスプライシングの変化をもたらし遺伝的多型が *MTH1* 遺伝子発現におよぼす影響を明らかにし、さらに(2) ヒト集団中においてアミノ酸の置換をもたらし遺伝的多型（Val83→Met83）との連鎖関係を明らかにすることを目的として研究を進めた。

#### (1) スプライシング多型と MTH1蛋白質の発現

4つの *MTH1* mRNA（Type 1, 2A, 3A, 4A）は1つの翻訳フレームを有し、18kDa の MTH1 ポリペプチドをコードすることが予測され、これは大腸菌での発現と試験管内翻訳系で確認された。一方、エクソン 2b-2c のセグメントが連続して存在する 3 種類の mRNA（2B, 3B, 4B）

については、スプライシング多型 GT の場合 3 つの開始コドン (ATG2~4) が機能することが予測され、実際に試験管内翻訳系で 18, 19.5, 20kDa の 3 つのポリペプチドが検出された。スプライシング多型 GC の場合、4 つの開始コドン (ATG1~4) が全て機能すると考えられたが、実際に試験管内翻訳系で分子量 18, 19.5, 20, 22.5kDa の 4 つのポリペプチドが翻訳されることが確認された。それぞれの ATG 配列を ATC に置換することにより対応する翻訳産物が消失することから、1 つのタイプの mRNA から複数の翻訳の開始が起ることが期待された。さらに、複数のボランティアから樹立したリンパ球細胞株のウエスタンブロッティングの解析から、エクソン 2b-2c 間の 5' スプライシング部位の遺伝的多型性に一致して 3 つあるいは 4 つの MTH1 ポリペプチドが検出された。

## (2) スプライシング多型とアミノ酸多型 (Val83→Met83) との連鎖関係

我々は、これまでにゲノム DNA を用いて PCR-SSCP-塩基配列決定により *MTH1* 遺伝子異常のスクリーニングを実施してきた。その結果、MTH1 蛋白質の 83 番目のアミノ酸が異なる 2 つの *MTH1* 対立遺伝子 *Val83* (GTG) と *Met83* (ATG) を見い出した。それぞれの *MTH1* 対立遺伝子の頻度は、健常人で (*Val83* : *Met83* = 0.909 : 0.091) であることを明らかにしている。肝細胞癌患者 104 例、肺癌患者 186 例の癌部および非癌部組織から調製したゲノム DNA とパーキンソン病患者 100 例、結核患者 66 例、乾癬患者 145 例を合わせた全 1001 例において 11 例の *Met83*/*Met83* のホモ接合体の存在が明らかになった。女性の肝細胞癌患者において *Met83*/*Met83* ホモ接合体の頻度が 10% と有為に高かった。

*Met83* のホモ接合体 11 例について、エクソン 2 の 2b-2c 間の 5' スプライシング部位の多型を解析したところ、10 例が GC/GC のホモ接合体で 2b-2c が必ず連結した *MTH1* mRNA のみが生じるタイプであることが明らかになった。1 例は、GT/GC のヘテロ接合体であった。また、ランダムに抽出した *Val83*/*Val83* のホモ接合体 10 例は全て GT/GT のホモ接合体であった。GC/GC ホモ接合体の 1 例において *Val83*/*Met83* のヘテロ接合体が検出された。*Met83* ホモ接合体の肺癌患者のがん組織及び正常肺組織で発現する MTH1 蛋白質をウエスタンブロッティングで解析したところ、18, 19.5, 20, 22.5kDa の 4 つのバンドが検出された。以上から、*Met83* 多型とエクソン 2 のスプライシング多型 (GC) が、連鎖不平衡にあることが強く示唆された。

## b. DNA 中の酸化グアニン (8-oxoG) とその除去修復酵素 (OGG1)

DNA 中の 8-oxoG の修復は、8-oxoG DNA glycosylase による傷害塩基の除去で修復反応が開始される。この酵素には 2 種類のプロトタイプが存在しており、ひとつは大腸菌の MutM 蛋白質であり、もうひとつは酵母の Ogg1 蛋白質である。我々は平成 9 年度までに、高等真核生物の場合、植物には MutM homolog (MMH) が存在すること、またヒトやマウスなどの哺乳動物には Ogg1 homolog (OGG1) が存在することを cDNA のクローニングから明らかにし

ている。今年度は、ヒト *OGG1* 遺伝子の発現制御について詳細な解析を進め、択一的スプライシングによりヒト *OGG1* 遺伝子からは少なくとも 7 種類の mRNA が生じることを明らかにし、さらにヒト細胞では核とミトコンドリアにそれぞれ異なる *OGG1* mRNA にコードされる *OGG1* タンパク質が局在することを明らかにした。

*OGG1* の転写産物は、その最後のエクソンの選択により 2 種類に大別される (Type 1: 1a および 1b; Type 2: 2a, 2b, 2c, 2d および 2e)。種々のヒト臓器における *OGG1* mRNA の発現を Northern blot および RT-PCR で解析したところ、ほとんどの臓器で 7 種以上の *OGG1* mRNA の発現が確認されたが、いずれの臓器でも Type 1a および Type 2a mRNA が主転写産物であった。各 mRNA はそれぞれ異なるポリペプチド (*OGG1*-1a から 2e まで) をコードすることが期待され、全てのタンパク質においてミトコンドリア移行シグナル (MTS) と推測されるアミノ末端の配列を含む N 末端側 190 アミノ酸残基 (aa) は共通であるが、それぞれがユニークな C 末端領域を持つと予想された。我々は、ヒト細胞で発現する *OGG1* タンパク質を同定するために、ヒト *OGG1* 蛋白質を認識する 2 種類の抗体、(1) 酵母の *Ogg1* タンパク質にも保存されている Helix-hairpin-Helix-PVD motif を認識する抗体 (anti-HhH-PVD) と (2) *OGG1*-2a および 2b に共通のユニークな C 末端領域を認識する抗体 (anti-2a-CT) を作製した。anti-HhH-PVD は Jurkat 細胞の核抽出液から部分精製した 8-oxoG DNA glycosylase 活性分画に一致して精製される 36-kDa のポリペプチドと反応したが、anti-2a-CT はこのポリペプチド p36 には反応しなかった。一方、anti-2a-CT は Jurkat 細胞および HeLa 細胞より分離したミトコンドリア分画の 40-kDa のポリペプチドと反応した。HeLa 細胞や大腸菌における組み換え蛋白質の発現実験から、*OGG1*-1a (36-kDa) は核へ、一方、*OGG1*-2a (43-kDa) は特異的にミトコンドリアへ輸送されて 40-kDa にプロセスされることが明らかになった。またミトコンドリアに存在する *OGG1*-2a は、内膜に接して局在することが電子顕微鏡で示された。欠失変異蛋白質の発現実験から、*OGG1* 蛋白質のミトコンドリアへの移行は N 末端の MTS 様の配列のみでは不十分であり、*OGG1*-2a のユニークな C 末端領域が必要であることが明らかになった。一方 *OGG1*-1a は、その C 末端の核移行シグナル (NLS) に依存して核に局在する。以上より、ヒト細胞においては 8-oxoG DNA glycosylase (*OGG1* 蛋白質) が核内とミトコンドリア内膜に局在しており、それらの発現は mRNA の択一的スプライシングにより制御されていることが明らかになった。

さらに、個体レベルでの *OGG1* 遺伝子の機能解析を進める目的で、129 系統のマウスから *OGG1* cDNA、遺伝子をクローニングし、標的組換えによる *OGG1* 遺伝子欠損胚性幹細胞、遺伝子欠損マウスを樹立した。ヘテロ、ホモの *OGG1* 遺伝子欠損マウスともに野生型のマウスとおなじように正常発生し、成長している。現時点で一年近くが経過しているが、顕著な表現型質の異常は観察されていない。現在、遺伝的背景を純化するために複数の純系マウス系統に戻し交配を進めている。

### c. 8-oxoG に対合したアデニンを除去修復する酵素 (MYH)

我々は、ヒトやマウスなどの哺乳動物細胞にもアデニン DNA グリコシラーゼ活性が存在することを生化学的に確認した。EST データベースの検索から大腸菌の MutY と相同性の高い蛋白質をコードする cDNA (*MYH*) の存在が明らかになったので、ヒトとマウスよりその cDNA と遺伝子をクローニングしたところ、複数のスプライシングバリエーションの存在が明らかになった。現在、抗体を作製し、ヒト細胞で発現している MYH 蛋白質の精製と同定を進めている。また、標的組換えによる *MYH* 遺伝子欠損胚性幹細胞、遺伝子欠損マウスを樹立した。

## B. Jun/Fos 核内転写因子による細胞機能の制御

Jun, Fos 蛋白質は細胞をトランスフォームする能力を持ち、さらに細胞と環境によっては細胞死 (アポトーシス) を誘発することから細胞の増殖制御とがん化、さらに細胞死の制御に重要な役割を担っていると考えられている。しかし、細胞増殖や細胞死の制御、さらにがん化の過程でこれらの蛋白質がどのような役割を持つのか、その詳細は未だ明らかにされていない。Jun, Fos 蛋白質が転写因子 AP-1 として複合体を形成して標的遺伝子の転写を活性化することから、細胞増殖を促進する作用を持つ遺伝子の発現を誘導することで細胞をがん化させると考えられたが、今日に至るまで、その標的遺伝子は特定されるに至っていない。我々は、AP-1 としての転写活性可能を欠く  $\Delta$  FosB が転写活性可能を持つ FosB と同様に細胞をがん化する機能を持つことに注目して、そのがん化機構の解明を目指している。また、個体レベルでは Jun, Fos の発現は脳神経組織で大きな変動をすることが明らかにされつつあり、脳機能の制御にも Jun, Fos が重要な役割を担う可能性が示されつつある。我々は、細胞レベルと個体レベルの両方から Jun, Fos 核内転写因子の生理的な役割を解明することを目指している。

### a. 細胞増殖と細胞死における FosB と $\Delta$ FosB の役割

*fosB* 遺伝子は、スプライシングの違いにより 2 つの蛋白質、FosB と  $\Delta$  FosB をコードする。 $\Delta$  FosB は転写活性化ドメインを含む FosB のカルボキシ末端領域 (101 アミノ酸残基) を欠く最も小さい Fos ファミリー蛋白質 (237 アミノ酸残基) で、FosB あるいは c-Fos と Jun による転写活性化を抑制する。しかしながら、転写調節能の違いにもかかわらず FosB,  $\Delta$  FosB ともに構成的な発現で Rat1A 細胞をがん化する。また、 $\Delta$  FosB を休止期の Rat1A 細胞で発現させると、細胞は同調的に増殖サイクルへ移行し、少なくとも 1 回の DNA 複製、核分裂そして細胞分裂を進行させる。その過程では、サイクリン E と CDK2 の mRNA が安定化され、これが細胞周期の進行の原因と考えられる。これまで FosB と  $\Delta$  FosB の細胞増殖制御における機能の違いを明らかにする目的で、研究を進めてきたがその過程で  $\Delta$  FosB のみが特異的に細胞死を誘導することを見出したので、本年度はその細胞死に関わる遺伝子を明らかにするために FosB と  $\Delta$  FosB 発現細胞での遺伝子発現の違いを検討した。

エストロゲンレセプターと $\Delta$ FosBの融合蛋白質(ER- $\Delta$ FosB)を発現するRat-1A細胞は、血清飢餓下にエストロゲンで刺激することにより、増殖サイクルへ移行し、完全に細胞分裂を一回終了する。一方、ER-FosBは、ゆっくりとした細胞増殖を誘導する。この2つの系を用いて以下の実験を行った。

- (1) ER- $\Delta$ FosB発現細胞は、ER- $\Delta$ FosBの発現に伴い同調して細胞周期への移行が見られ、その際*CDK2*、*CDC2* mRNAレベルがG1期からS期への移行期に一過性に増加した。その後、細胞分裂が一回完全に終了し、細胞は次のG1期に入る。この段階でまた*CDK2*および*CDC2* mRNAレベルの増加が観察された。さらに、*p53* mRNAレベルもG2/M期から増加し始め、次のG1期でも減少せずに蓄積的に増加することが明らかになった。このER- $\Delta$ FosB発現細胞では2回目のG1期で細胞周期が停止した後、12時間後から細胞死が観察された。
- (2) ER-FosBの発現は細胞死を誘発することではなく、数日のタイムコースでゆっくりとトランスフォーメーションを引き起こす。この過程では*CDK2*、*CDC2*、*p53*ともに顕著な発現の変化は見られなかった。

$\Delta$ FosBはFosBのカルボキシ末端に存在する転写活性化ドメインを欠くためにc-FosやFosBからなるAP-1複合体による転写の活性化を抑制する作用を持つ。本研究により、 $\Delta$ FosBは細胞増殖を促進的に制御するだけでなく、2回目のG1期以降に遅延型の細胞死を誘発することが明らかになった。この細胞死は、*CDK2*、*CDC2*、そして*p53*蛋白質発現のいずれかによって制御されている可能性が示唆されたので、現在、(1)*CDK2*、*CDC2*の特異的な阻害剤を用いてこの細胞死が抑制されるか否か？ (2) $\Delta$ FosB発現による細胞死に抵抗性となったトランスフォーム細胞において*p53*遺伝子の変異が生じている可能性の検討を進めている。転写を抑制的に制御する $\Delta$ FosBがいかなるメカニズムで*p53*、*CDK2*そして*CDC2*の発現を上昇させるか興味のある問題である。我々は、G1-S期に見られる*CDK2*、*CDC2*のmRNAの発現上昇がmRNAの安定化によることを明らかにしているが、細胞死の誘導にmRNAの安定化が関与するかどうかは、今後の問題である。

#### b. *fosB*遺伝子の脳・神経系での発現と機能

我々は、核内転写因子Jun、Fosの生理的機能を明らかにするために、マウスやラット個体レベルでの発現とその機能について解析を進めている。6-ハイドロキシドーパミンやMPTPは線条体の黒質緻密層に存在するドーパミン産生神経に特異的に取り込まれミトコンドリアの酸化障害を引き起こすことによりドーパミン産生神経細胞死を引き起こす。このような黒質緻密層の神経細胞死はパーキンソン病で見られるものと酷似しており、6-ハイドロキシドーパミンやMPTPによって引き起こされる神経細胞死、そしてその後の神経機能障害はパーキンソン病のモデルとして考えられている。我々は、FosBと $\Delta$ FosB蛋白質特異的な抗体を用いた神経組織の免疫染色とイムノブロットングより6-ハイドロキシドーパミン投与ラットの線

条体-黒質ニューロンの中で D2ドーパミンレセプターを持つニューロンに Fos ファミリー蛋白質の中で  $\Delta$ FosB 蛋白質のみが選択的に長期発現することを発見した。MPTP の投与で生じるサルのパarkinソン病モデルでも同様に  $\Delta$ FosB の長期発現亢進が見られた。一方、このparkinソン病モデルラットは、D1アゴニストの投与により線条体ニューロンの中の D1ドーパミンレセプターを発現するニューロンを興奮させると運動機能の異常（旋回運動）を引き起こす。この時最初に L-ドーパあるいはアポモルフィンなどの D1 と D2 の両レセプターに作用するアゴニストを投与しておくとその効果が増強される。この現象はプライミングと呼ばれるが、このプライミング時にも *fosB* 遺伝子の発現が線条体ニューロンで特異的に増強されることを明らかにした。このプライミングの過程では、c-Jun や c-Fos, Zif 268 など他の転写因子の発現も増強するので、*fosB* 遺伝子発現の意義を明らかにする目的で *fosB* mRNA のアンチセンスオリゴヌクレオチドをラットの線条体に注入し、その発現を抑制した。*fosB* mRNA のアンチセンスオリゴヌクレオチドを注入したラット線条体では、*fosB* 遺伝子のみの発現が一過性に抑制されたが、c-Jun や c-Fos, Zif 268 など他の転写因子の発現は変化しなかった。このラットにおいては、プライミングによる運動機能の異常（旋回運動）の亢進が有意に抑制されていた。この結果は、初めて *fosB* 遺伝子が神経機能の制御に重要な役割を持つことを個体レベルで示唆したものである。

現在、*fosB* 遺伝子完全欠損 ES 細胞、FosB タンパク質欠損 ES 細胞、 $\Delta$ FosB タンパク質欠損 ES 細胞の樹立を進めており、将来はこれらの遺伝子改変マウス個体を用いて神経機能の制御における *fosB* 遺伝子の役割を解明することを目指している。

## 業 績 目 録

### 原著論文

1. Crocker, S.J., Morelli, M., Nakabeppu, Y. and Robertson, G.S. 1998.  
D1-Receptor-related priming is attenuated by antisense-mediated 'knockdown' of *fosB* expression. Mol. Brain Res. 53, 69-77.
2. Hazell, A.S., McGahan, L., Tetzlaff, W., Bedard, A.M., Robertson, G.S., Nakabeppu, Y. and Hakim, A.M. 1998.  
Immediate-Early Gene Expression in the Brain of the Thiamine Deficient Rat. J. Molec. Neurosci. 10, 1-15.
3. McGahan, L., Hakim, A.M., Nakabeppu, Y. and Robertson, G.S. 1998.  
Ischemia-induced CA1 neuronal death is preceded by elevated FosB and Jun expression and reduced NGF1-A and JunB levels. Mol. Brain Res. 56, 146-161.

4. Ohtsubo, T., Matsuda, O., Iba, K., Terashima, I., Sekiguchi, M. and Nakabeppu, Y. 1998.  
Molecular cloning of *AtMMH*, an *Arabidopsis thaliana* ortholog of the *Escherichia coli mutM* gene and analysis of functional domains of its product. Mol. Gen. Genet. 259, 577-590.
5. Kawate, H., Sakumi, K., Tsuzuki, T., Nakatsuru, Y., Ishikawa, T., Takahashi, S., Takano, H., Noda, T. and Sekiguchi, M. 1998.  
Separation of killing and tumorigenic effects of an alkylating agent in mice defective in two of the DNA repair genes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95, 5116-5120.
6. Hayakawa, H., Hofer, A., Thelander, L., Kitajima, S., Cai Y., Oshiro, S., Yakushiji, H., Nakabeppu, Y., Kuwano, M. and Sekiguchi, M. 1999.  
Metabolic Fate of Oxidized Guanine Ribonucleotides in Mammalian Cells. Biochemistry. 38 (12), 3610-3614.
7. Nishioka, K., Ohtsubo, T., Oda, H., Fujiwara, T., Kang, D., Sugimachi, K. and Nakabeppu, Y. 1999.  
Expression and differential intracellular localization of two major forms of human 8-oxoguanine DNA glycosylase encoded by alternatively spliced *OGG1* mRNAs. Mol. Biol. Cell. in press.
8. Fujikawa, K., Kamiya, H., Yakushiji, H., Fujii, Y., Nakabeppu, Y. and Kasai, H. 1999.  
The oxidized forms of dATP are substrates for the human MutT homologue, the hMTH1 protein. J. Biol. Chem. in press.

## 総 説

1. Nakabeppu, Y. 1998.  
Defense Mechanisms against Oxidative Damages of Nucleic Acids in Mitochondria : Implication in Neuronal Cell Death. J.J. Clin. Chem. 27 (4), 210-222.
2. 中別府雄作. 1998.  
活性酸素による DNA の損傷とその防御機構－神経細胞死へのかかわり  
別冊 医学のあゆみ 神経細胞死制御 (三須良實, 赤池昭紀編集), pp.127-133, 医歯薬出版 (株), 東京.

## 著 書

1. 中別府雄作. 1998.



## 遺伝子変異の機構

図説 分子病態学 2版 (一瀬白帝, 鈴木宏治編集), pp.93-100, 中外医学社, 東京.

## 学会発表

- ✓ 1. Oda, H., Furuichi, M., Kang, D., Fujiwara, T. and Nakabeppu, Y. (1998, 8/9-8/14).  
Alternative Splicing and Alternative Translational Initiation of the Human MTH1 transcripts Encoding 8-Oxo-dGTPase.  
Gordon Research Conference on DNA alteration in transformed cells, New London, New Hampshire, USA.
2. 藤川勝義, 紙谷浩之, 藤井喜充, 薬師寺浩之, 中別府雄作, 葛西宏 (1998, 9/30-10/2).  
大腸菌 MutT 蛋白質の各種酸化的損傷ヌクレオチドに対する分解活性の比較.  
第57回日本癌学会総会, 横浜.
3. 富永洋平, 續輝久, 中別府雄作 (1998, 9/30-10/2).  
OGG1及びMYH遺伝子欠損マウスの樹立.  
第57回日本癌学会総会, 横浜.
4. 中別府雄作, 藤井喜充, 小田尚伸, 服部信孝, 志村秀樹, 水野美邦, 関口睦夫 (1998, 10/14-10/17).  
活性酸素によるゲノム障害と神経細胞死の防御 MTH1蛋白質の関与.  
第71回日本生化学会大会シンポジウム, 名古屋.
5. Nishioka, K., Ohtsubo, T., Oda, H., Fujiwara, T., Kang, D., Sugimachi, K. and Nakabeppu, Y. (1998, 10/26-10/28).  
Regulation of expression and intracellular localization of the 8-oxoguanine DNA glycosylases (OGG1 proteins) in human cells.  
The 14th Workshop on DNA Replication, Fukuoka.
6. Tominaga, Y., Ohtsubo, T., Nishioka, K., Sakumi, K., Tsuzuki, T., Tsukiyama, T. and Nakabeppu, Y. (1998, 10/26-10/28).  
Biological Significance of the Error Avoiding Mechanisms for 8-Oxoguanine in Mammals.  
The 14th Workshop on DNA Replication, Fukuoka.
7. 土本大介, 中別府雄作 (1998, 12/16-12/19).  
ミトコンドリア型 AP endonuclease 候補の cDNA クローニング.  
第21回日本分子生物学会年会ワークショップ, 横浜.
8. 西岡憲一, 小田尚伸, 大坪俊夫, 康東天, 藤原俊幸, 中別府雄作 (1998, 12/16-12/19).  
ミトコンドリア型ヒト OGG1蛋白質は内膜に結合して存在する.

- 第21回日本分子生物学会年会, 横浜.
9. 富永洋平, 作見邦彦, 續輝久, 築山忠維, 中別府雄作 (1998, 12/16-12/19).  
OGG1遺伝子欠損マウスの樹立と解析.  
第21回日本分子生物学会年会, 横浜.
10. 伊東理世子, 河手久弥, 作見邦彦, 續輝久, 野田哲生, 中鶴陽子, 石川隆俊, 中別府雄作, 関口睦夫 (1998, 12/16-12/19).  
2つのDNA修復系を欠損したマウスにおけるアルキル化剤による致死効果と発癌.  
第21回日本分子生物学会年会, 横浜.
11. 下川英俊, 藤井喜充, 古市正人, 関口睦夫, 中別府雄作 (1998, 12/16-12/19).  
Site-directed mutagenesisによる大腸菌 MutT 蛋白質の機能ドメインの解析.  
第21回日本分子生物学会年会, 横浜.
12. 藤川勝義, 紙谷浩之, 藤井喜充, 薬師寺浩之, 中別府雄作, 葛西宏 (1998, 12/16-12/19).  
各種酸化的損傷ヌクレオチドに対する大腸菌 MutT 蛋白質の基質特異性.  
第21回日本分子生物学会年会, 横浜.
13. Nishioka, K., Ohtsubo, T., Oda, H., Fujiwara, T., Kang, D., Sugimachi, K. and Nakabeppu, Y. (1999, 2/7-2/2).  
Regulation of expression and intracellular localization of the 8-oxoguanine DNA glycosylases (OGG1 proteins) in human cells.  
Gordon Research Conference on Mammalian DNA repair, Ventura, California, USA.
14. 西岡憲一, 大坪俊夫, 小田尚伸, 藤原俊幸, 康東天, 中別府雄作 (1999, 2/20-2/21).  
ヒト OGG1蛋白質の発現と細胞内局在の制御.  
第2回九州大学生体防御医学研究所リトリート, 福岡.
15. 富永洋平, 作見邦彦, 續輝久, 大坪俊夫, 西岡憲一, 築山忠維, 中別府雄作 (1999, 2/20-2/21).  
酸化的DNA損傷の修復遺伝子 (OGG1, MYH) を欠損するマウスの樹立と解析.  
第2回九州大学生体防御医学研究所リトリート, 福岡.
16. 土本大介, 西岡憲一, 大坪俊夫, 藤原俊幸, 作見邦彦, 中別府雄作 (1999, 2/20-2/21).  
ミトコンドリア型 AP endonuclease 候補の cDNA クローニング.  
第2回九州大学生体防御医学研究所リトリート, 福岡.
17. Nakabeppu, Y. (1999, 2/20-2/21).  
Molecular mechanisms protecting genomic integrity from damages caused by reactive oxygen species.  
The 8th Hot Spring Harbor Symposium, Fukuoka.
18. Nishioka, K., Ohtsubo, T., Oda, H., Fujiwara, T., Kang, D., Sugimachi, K. and

Nakabeppu, Y. (1999, 2/22-2/25).

Regulation of expression and intracellular localization of the 8-oxoguanine DNA glycosylases (OGG1 proteins) in human cells.

The 14th Workshop on "DNA Repair, Recombination and Mutagenesis '99", Osaka.