

東京大学医科学研究所 所長・教授

新井 賢一

「細胞増殖における染色体複製の型の多様性と複製装置の
活性化の分子機構」

1. 研究実施の概要

< 当初の計画 >

個体形成の過程で全能性の胚幹細胞は、体細胞系列の各種幹細胞と生殖細胞を生じ、その数は染色体複製により制御される。複製は通常ゲノム上の定点から開始し、秩序正しい細胞周期の進行と連動しているが、受精卵の初期発生に見られる特異性の低い DNA 複製のように、発生や分化段階に応じてその複製起点の使用頻度や、塩基配列特異性を柔軟に変化しうる。これまで各種刺激に応答して誘導される染色体複製の様式とその制御機構についての知見は皆無である。そこで我々はこの知見を得るためにサイトカイン受容体を介する増殖シグナルの伝達機構について解析してきた。大腸菌において、DNA 損傷によって誘導される第 2 の複製形態を見出したが、複製起点 *oriC* と *dnaA* タンパク質に依存し、忠実度の高い通常の複製とは異なり、この型の複製は、組み換え酵素および *PriA* タンパク質に依存し、組み換え依存性二重鎖 DNA 切断修復にも関与する。これらの知見から、真核細胞においても、性質の異なる複数の複製型が存在し、細胞増殖の制御やゲノム情報の保持において、それぞれ独自の役割を果たしている可能性が考えられる。本研究では、真核細胞の染色体複製とその制御機構を、シグナル伝達の最終標的として、また、各種細胞型における遺伝子発現の特異性とクロマチン構造と複製様式の関連などの視点から理解することを目的とした。具体的には、以下のような目標を設定した。1) 血球細胞を用いて、サイトカイン刺激から染色体複製の誘導にいたる、シグナル伝達経路をさらに詳細に解析する。2) なかでも、染色体複製開始のマスタースイッチである CDC7 キナーゼの活性制御とそれによる複製起点活性化の制御機構を詳細に解析する。3) さらに、組み換え酵素依存性の染色体複製の機構と真核細胞における類似した経路の存在について検討する。4) また、種々の細胞型における染色体複製起点の分布を比較し、複製様式の多様性とその忠実度及びそれらを担う複製装置について転写活性化とクロマチン構造の変換との相関に注目しつつ解析する。

< 研究成果 >

本研究の実施の結果、以下の成果が得られた。

(1) CDC7-DBF4 キナーゼ複合体の機能解析

- Cdc7-Dbf4 キナーゼ複合体は酵母からヒトまで真核細胞に広く保存される。
- Cdc7 キナーゼ活性は、細胞周期の制御下にあるが、これは Dbf4/ASK 活性制御分子の発現が、転写レベル及びタンパク質レベルで細胞周期制御を受けることによる。その転写は、E2F と Sp1 転写因子により制御される。
- Cdc7 の重要な基質は、複製複合体に含まれる MCM タンパク質であり、CDK と Cdc7 が協調的に、MCM2 分子上の特定の残基をリン酸化することにより、複製開始が活性化される。
- マウス胚性幹細胞で Cdc7 遺伝子を失活すると、DNA 複製が直ちに停止すると同時に、p53 依存的に細胞死が誘導される。
- Cdc7 欠損マウスは、胎生 3.6-6.5 日の間に死亡するが、p27 変異を共存させ、Cdk 活性を

増加させると、胎生 8.5 日まで生存できた。この事実は、初期発生の過程では、Cdk 活性が部分的に Cdc7 活性の喪失を相補できる可能性を示唆する。

- Cdc7 遺伝子の改変により、生殖細胞の発生の停止および、個体成長の阻害が観察される。
- Cdc7-Dbf4 キナーゼは、チェックポイントシグナル伝達および、S 期の染色体構造の維持に関与する。
- Dbf4/ASK は種を越えて保存されるプロリンモチーフと Zn フィンガーモチーフを介して Cdc7 に結合し、活性化する。

(2) 増殖受容体下流の増殖シグナル伝達経路の解析：サイトカインによる血球細胞における増殖シグナルの同定

- GM-CSF 受容体から伝達される細胞増殖、抗アポトーシス、種々の遺伝子発現などすべての活性に Jak2 チロシンキナーゼの活性が必須である。
- ポリオーマウィルスレプリコンの複製開始をモデルとして、増殖因子に応答した複製開始促進の機構を解析した結果、MAP キナーゼ、STAT5 の活性化が複製の開始には不要であること、GM-CSF 受容体 鎖の細胞膜貫通部分の直下(box1/2)と JAK2 を介するシグナル経路があれば複製の開始には充分であることが明らかになった。
- box1/2 を介するシグナル伝達経路あるいは MAP キナーゼを介する経路のいずれかが活性化を受けていれば、線照射あるいは、サイトカイン除去で誘導される細胞死が回避され、血液細胞が生存する。
- シグナル伝達分子の人為的二量体化システムを構築した。モデル系として JAK2 について細胞膜直下あるいは細胞質で人為的に活性化させる系を構築したところ、細胞膜直下での JAK2 の二量体化が、細胞増殖、生存を維持することが明らかとなった。さらに二量体化システムを使ったライブラリーを構築し、増殖あるいは生存に関与する新規遺伝子のクローニングを行った。その結果、HAT1(ヒストンアセチル転移酵素)のマウスホモログなどが単離された。
- JAK2 の過剰発現の結果から JAK2 以外の因子が細胞の増殖の制御にかかわっていることが示唆された。そこで GM-CSF 受容体 鎖の box1/2 領域の組み換え蛋白質を作成して会合分子を探索したところ G2/M 制御因子である MAD2 が結合することを見いだした。
- GM-CSF 受容体野生型、および各種変異体のトランスジェニックマウスを作製した。GM-CSF の刺激により、血球細胞のすべての系列の増殖が促進された。
- 鎖の細胞内領域は細胞増殖シグナルの伝達には必須ではない。一方、鎖細胞内ドメインの 8 個のチロシン残基は、おのおの異なるあるいは重複するシグナル伝達分子を活性化することが示された。これらのチロシン残基は細胞レベルでは染色体複製の誘導には、必須ではないが、個体内では、赤芽球の形成と、胸腺分化における増殖抑制に関与する。
- STAT5 分子はサイトカイン刺激をうけなくても単量体で細胞質・核の間を輸送される。

(3) 組み換えと共役した DNA 複製機構の解析：大腸菌を用いた反応機序の酵素学的解析、酵母、動物細胞からの新規遺伝子の単離

- 組み換え依存性 DNA 複製を開始する PriA タンパク質は、N_端の DNA 結合ドメインと C 端のヘリカーゼドメインから構成され、組み換え中間体への特異的な結合には両者の存在が必要とされる。
- PriA の ATP 結合 / ヘリカーゼモチーフは組み換え依存性 DNA 複製に必須である。
- PriA の真核細胞における増産は強い増殖阻害を誘導することから、PriA の標的サイトが真核細胞内ゲノムにも存在することが示唆された。

(4) 複製と転写の共役機構の解析：マウス染色体 11q 領域およびヒト染色体 5q 領域をモデルとした、クロマチン構造改変と遺伝子発現調節および複製起点活性化パターンの解析

- Th2 サイトカインがクラスターをなして存在する染色体領域(マウス 11q)において、Th2 細胞特異的な染色体構造改変を見いだした。この領域は、IL4/IL-13 遺伝子間領域に存在し IL-4、IL-13、IL-5 などの協調的な発現誘導に要求される。
- 抗原による活性化刺激と IL-4 および IL-13 受容体の重要なシグナル伝達分子である STAT6 の活性化により、染色体構造改変の指標のひとつである Th2 特異的な DNaseI 高感受性領域 (HSS) が誘導され、同時に Th2 細胞に分化する。
- STAT6 活性化により誘導される転写因子 GATA3 の強制発現により Th2 特異的 HSS が誘導される。
- GATA3 の結合配列を、IL4/IL13 遺伝子間領域に同定した。
- GATA3 のふたつの Zn フィンガーのうち、N 末側に位置するものを欠失した変異 GATA3 は、ゲルシフト法により DNA 結合活性を検出できなかったが、Th2 特異的 HSS の誘導活性は野生型と同程度検出された。そしてこの変異 GATA3 により Th2 サイトカインである IL-4 は活性化にともない誘導されたが、IL-5 は誘導されない。
- ヒトサイトカインクラスター5q 領域内に存在する、IL-3/GM-CSF 遺伝子近傍に複製起点を同定した。この複製起点に、ORC, Cdc6, MCM などが結合する。
- マウスサイトカインクラスター領域 11q に存在する、IL-4/IL-13 遺伝子近傍に複製起点を同定した。

< 結果のまとめと展望 >

これらの結果に基づき、サイトカイン受容体シグナル伝達の遺伝子発現誘導、染色体複製誘導、細胞生存の維持における、複数の経路の存在とそれらの機能分担と重複性が明らかとなった。また、シグナル分子の二量体化の重要性があきらかとなり、その人為的制御によりシグナル伝達系を操作できる可能性を示した。受容体分子の改変により、細胞レベルのみでなく、個体レベルで各種細胞の増殖分化を操作できることが明らかとなった。染色体複製開始は、Cdk2-CyclinE および Cdc7-Dbf4/ASK という 2 種類のキナーゼにより制御される

が、その重要な標的の少なくとも一つは MCM であることが示された。増殖因子のシグナルは、Rb-E2F を介してこれらのキナーゼを活性化することにより、染色体複製を制御すると考えられる。Cdc7 の欠損は、S 期停止を誘導し、その結果チェックポイント制御が作動し、細胞死が誘導される。また、Cdc7 には多くの alternative spliced 型が存在するが、それらの発現を操作することにより、臓器特異的な欠損あるいは個体の成長に対する重篤な影響が観察された。これらの事実は、細胞周期制御因子は細胞の一般的な増殖能のみでなく、臓器特異的な機能あるいは個体発生に深く関与することを示し、逆に細胞周期因子の操作により、臓器、組織の発生を制御できる可能性が示唆された。

大腸菌において複製停止に応答して誘導される DNA 複製には、DEHX 型の DNA ヘリカーゼ PriA タンパク質が必要であるが、このタンパク質は、その N 端に存在する新規なモチーフを介して組み換え中間体に結合し、DNA 複製を誘導する。また、その ATP 結合ドメインは組み換え依存性の DNA 複製に必須である。PriA タンパク質の機能的ホモログは真核細胞にも存在すると考えられるが、現在までまだ同定されていない。現在さらにこれを同定するための努力を続けている。

各種細胞型における複製開始様式を比較し、転写活性化のパターンとクロマチン構造の変換との関係を明かにするために、サイトカインクラスター領域をモデルとして解析をすすめた。とくに、ヒト IL-3/GM-CSF 領域および、マウス IL-4/_IL-13 領域近傍の複製起点を探索した。マウス IL-4/_IL-13 領域については、細胞型特異的なクロマチン構造の変化を詳細に解析し、転写因子によるクロマチン構造の再構成について検討した。非 T 細胞においてヒト IL-3/GM-CSF の GM-CSF 遺伝子下流に複製起点を同定した。予備的な結果であるが、T 細胞においては、別の領域に起点が同定された。この結果は、転写状態あるいはクロマチン構造の変化が複製起点活性化のパターンに影響を与える可能性を示唆している。マウス IL-4/IL-13 領域においては、サイトカインは発現していない ES 細胞において、IL-13 の下流に複製起点が同定された。今後、さらに解析をすすめ、転写因子がクロマチン構造の改変を通じて、複製起点の活性化あるいはその様式を変化させる分子機構について解析をすすめていく予定である。

2 . 主な研究成果

(1)論文発表

Watanabe, S., Muto, A., Itoh, T. and Arai, K. Roles of JAK kinases in human GM-CSF receptor signal transduction. (1996) **J. Allergy Clin. Immunol.** S183-191.

Ikeda, M. Arai, K. and Masai, H. (1996) A fusion protein library: an improved method for rapid screening and characterization of DNA binding or interacting proteins. **Gene** 181, 167-171.

Masai, H. and Arai, K. (1996) Mechanisms of primer RNA synthesis and D-loop / R-loop dependent DNA replication in *Escherichia coli*. **Biochimie** 78, 1109-1117.

Yasuda, Y., Nishijima, I., Watanabe, S., Arai, K., Zlotnik, A. and Moore, T.A. (1997) Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (hGM-CSF) induces inhibition of intrathymic T-cell development in hGM-CSF receptor transgenic mice. **Blood**, 89, 1349-1356.

Watanabe, S., Kubota, H., Sakamoto, M. K. and Arai, K. (1997) Characterization of cis acting sequences and trans-acting signals regulating early growth response 1 (*egr-1*) and *c-fos* promoters through the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor in BA/F3 cells. **Blood** 89, 1197-1206.

Ohtoshi, A., Miyake, T., Arai, K., and Masai, H. (1997) Analyses of *Saccharomyces cerevisiae* Cdc7 kinase point mutant: dominant-negative inhibition of DNA replication on overexpression of kinase-negative Cdc7 proteins. **Mol. Gen. Genet.** 254, 562-570.

Muramatsu, M., Yan, J., Eto, K., Tomada, T., Yamada, R. and Arai, K. (1997) A chimeric serine/threonine kinase receptor system reveals the potential of multiple type II receptors to cooperate with transforming growth factor- α type I receptor. **Mol. Biol. Cell.** 8, 469-480.

Sato, N. Arai, K. and Masai, H. (1997) Human and *Xenopus* cDNA encoding budding yeast CDC7-related kinases: *in vitro* phosphorylation of MCM subunits by a putative human homologue of Cdc7. **EMBO J.** 16, 4340-4351.

Masuda, E.S., Liu, J., Imamura, R., Imai, S., Arai, K. and Arai, N. (1997) Control of NFATx1 nuclear translocation by a calcineurin-regulate inhibitory domain. **Mol. Cell. Biol.** 17, 4: 2066-2075.

Takemoto, N., Koyano Nakagawa, N., Arai, N., Arai, K. and Yokota, T. (1997) Four P like elements are required for optimal transcription of the mouse IL-4 gene: involvement of distinct set of nuclear factor of activated T cells and activator protein-1 family proteins. **Int. Immunol.** 9, 1329-1338.

Koch, A. E., Kurata, H., Hosaka, S., Woods, J. M., Halloran, M. M. and Arai, K. (1997) Use of the rat adjuvant-induced arthritis as a model for rheumatoid arthritis gene therapy. **Invest. Med.** 45, 3:245A.

Masai, H. and Arai, K.A. (1997) *Frpo*: A novel single-stranded DNA promoter for transcription and for primer RNA synthesis of DNA replication. **Cell** 89, 897-907.

Liu, R., Itoh, T., Arai, K. and Watanabe, S. (1997) Activation of c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) by Human Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (hGM-CSF) in BA/F3 Cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 234, 611-615.

Arai, N. (1997) Cytokine function in immune system: two levels of regulation of cytokine action. Blackwell Scientific Publications, Inc., ed. L. Herzenberg and L. Herzenberg. Handbook of Exp. Immunol., vol. 2B, Sect. 9: Cytokine Function of the Immune System.

Arai, K., Tsuruta, L., Watanabe, S and Arai, N. (1997) Cytokine signal networks and a new Era in biomedical research. **Mol. Cells** 7, 1-12.

Tsuruta, L., Arai, N. and Arai, K. (1998) Transcriptional control of cytokine genes. **Int. Rev. Immunol.** 16, 581-616.

Masuda, E.S., Imamura, R., Amasaki, Y., Arai, K. and Arai, N. (1998) Signaling into the T-cell nucleus: NFAT regulation. **Cell. Signal.** 10, 599-611.

Imamura, R., Masuda, E.S., Naito, Y., Imai, S., Fujino, T., Takano, T., Arai, K. and Arai, N. (1998) Carboxyl-terminal 15-amino acid sequence of NFATx1 is possibly created by tissue-specific splicing and is essential for transactivation activity in T cells. **J. Immunol.** 161, 3455-3463.

Amasaki, Y., Masuda, E.S., Imamura, R., Arai, K. and Arai, N. (1998) Distinct NFAT family proteins are involved in

the nuclear NFAT-DNA binding complexes from human thymocyte subsets. **J. Immunol.** 160, 2324-2333.

Pan, S., Koyano-Nakagawa, N., Tsuruta, L., Amasaki, Y., Yokota, T., Mori, S., Arai, N. and Arai, K. (1998) Molecular cloning and functional characterization of murine cDNA encoding transcription factor NFATc. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 240, 314-323.

Miyatake, S., Nakaseko, C., Umemori, H., Yamamoto, T. and Saito, T. (1998) Src family tyrosine kinases associate with and phosphorylate CTLA-4 (CD152). **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 249, 444-448.

Kamogawa, Y., Lee, H.J., Johnston, J.A., McMahon, M., O'Garra, A. and Arai, N. (1998) A conditionally active form of STAT6 can mimic certain effects of IL-4. **J. Immunol.** 161, 1074-1077.

Itoh, T., Liu, R., Yokota, T., Arai, K. and Watanabe, S. (1998) Definition of the role of tyrosine residues of the common β subunit regulating multiple signaling pathways of GM-CSF receptor. **Mol. Cell. Biol.** 18, 742-752.

Yamashita, Y., Watanabe, S., Miyazato, A., Ohya, K., Ikeda, U., Shimada, K., Komatsu, N., Hatake, K., Miura, Y., Ozawa, K. and Mano, H. (1998) Tec and Jak2 kinases cooperate to mediate cytokine-driven activation of c-fos transcription. **Blood** 91, 1496-1507.

Sato, T., Watanabe, S., Ishii, E., Tsuji, K. and Nakahata, T. (1998) Induction of erythropoietin receptor gene and acquisition of responsiveness to erythropoietin in the presence of stem cell factor in a human leukemic cell line HML/SE. **J. Biol. Chem.** 273, 16921-16926.

Mohi, G., Arai, K., Watanabe, S. (1998) Activation and functional analysis of Jak2 in BA/F3 cells using the coumermycin/GyrB system. **Mol. Biol. Cell.** 9, 3299-3308.

Watanabe, S. (1998) Signal transduction of cytokine receptors. **Korean J Biol. Sci.** 153-164.

Kim, J. M., Sato, N., Yamada, M., Arai, K. and Masai, H. (1998) Growth regulation of the expression of mouse cDNA and gene encoding a serine/threonine kinase related to *S.cerevisiae* CDC7 essential for G1/S transition. **J. Biol. Chem.** 273: 23248-23257.

Ohtoshi, A., Arai, K. and Masai, H. (1998) Two recessive modes of growth inhibition by exogenously introduced mutant genes: Analysis of mutant *CDC28* and *CDC7* genes in *Saccharomyces cerevisiae*. **J. Biochem. Mol. Biol. Biophys.** 1, 253-265.

Mukasa, R., Homma, T., Ohtsuki, T., Hosono, O., Souta, A., Kitamura, T., Fukuda, M., Watanabe, S. and Morimoto, C., (1999) Core 2-containing O-glycans on CD43 are preferentially expressed in the memory subset of human CD4 T cells. **Int. Immunol.** 11, 259-268.

Liu, J., Masuda E.S., Tsuruta L., Arai, N. and Arai, K. (1999) Two independent Calcineurin-binding regions in the N-terminal domain of murine NF-ATx1 recruit Calcineurin to murine NFAT-x1. **J. Immunol.** 162, 4755-4761.

Miyazono Y, Kamogawa Y, Ryo K, Furukawa T, Mitsunashi M, Yamauchi K, Kameoka T and Hayashi N. (1999) Effect of B7.1-transfected human colon cancer cells on the induction of autologous tumour-specific cytotoxic T cells. **J. Gastroenterol Hepatol.** 14, 997-1003.

Nakaseko, C., Miyatake, S., Iida, T., Hara, S., Abe, R., Ohno, H., Saito, Y. and Saito, T. (1999) Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) engagement delivers an inhibitory signal through the membrane-proximal region in the absence of the tyrosine motif in the cytoplasmic tail. **J Exp. Med.** 190, 765-774.

Liu, C.-B., Itoh, T., Arai, K. and Watanabe, S. (1999) Constitutive activation of JAK2 confers mIL-3-independent survival and proliferation of BA/F3 cells. **J. Biol. Chem.** 274, 6342-6349.

Itoh, T., Liu, R., Arai, K. and Watanabe, S. (1999) Differential influence of tyrosine residues of the common receptor β subunit on multiple signals induced by human GM-CSF. **J. Allergy Clin. Immunol.** 103, 462-470.

Yang, C.-F., Tsuji, K., Oda, A., Ebihara, Y., Xu, M.-J., Kaneko, A., Hanada, S., Mitsui, T., Kikuchi, A., Manabe, A., Watanabe, S., Ikeda, Y. and Nakahata, T. (1999) Differential effects of human granulocyte colony-stimulating factor (hG-CSF) and thrombopoietin on megakaryopoiesis and platelet function in hG-CSF receptor-transgenic mice. **Blood** 94, 950-958.

Liu, R., Itoh, T., Arai, K. and Watanabe, S. (1999) JAK2 mediates anti-apoptotic activity of GM-CSF through multiple signaling pathways with different sensitivities to kinase inhibitors. **Mol. Biol. Chem.** 10, 3959-3970.

- Harada, Y., Miyatake, S., Arai, K. and Watanabe, S., (1999) Cyclic AMP inhibits the activity of c-Jun N-terminal kinase 2 (JNK2) but not JNK1 and ERK2, in human helper T lymphocytes. **Biochem. Biophys. Res. Comm.** 266, 129-134.
- Masai, H., Sato, N., Takeda, T. and Arai, K. (1999) Cdc7/Dbf4-related kinase complex as a molecular switch for initiation of DNA replication. **Frontiers in Bioscience** 4, 834-840.
- Takeda, T., Ogino, K., Matsui, E., Cho, M-K., Kumagai, H., Miyake, T., Arai, K., and Masai, H. (1999) A Fission yeast gene, *him1⁺/dpp1⁺*, encoding a regulatory subunit for Hsk1 kinase, plays essential roles in S phase initiation as well as in S phase checkpoint control and recovery from DNA damages. **Mol. Cell. Biol.** 19, 5535-5547.
- Masai, H., Deneke, J., Furui, F., Tanaka, T., and Arai, K. *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* PriA proteins essential for recombination-dependent DNA replication: involvement of ATPase/ helicase activity of PriA protein for inducible stable DNA replication. (1999) **Biochimie** 81, 847-857.
- Kumagai, H., Sato, N., Yamada, M., Mahony, D., Seghezzi, W., Lees, E., Arai, K., and Masai, H. (1999) A novel growth- and cell cycle-regulated protein, ASK, activates human Cdc7-related kinase and is essential for G1/S transition in mammalian cells. **Mol. Cell. Biol.** 19, 5083-5095.
- Johnstone, L., Masai, H. and Sugino, A. (1999) First the Cdk's, now the Ddk's **Trends in Cell Biology** 9, 249-252.
- Pan, S., Tsuruta, L., Masuda, E.S., Imamura, R., Bazan, F., Arai, K., Arai, N. and Miyatake, S. (2000) NFATz: A novel Rel similarity domain containing protein. **Biochem. Biophys. Res. Comm.** 272, 765-776
- Lee, H.J., Takemoto, N., Kurata, H., Kamogawa, Y., Miyatake, S., O'Garra, A. and Arai, N. (2000) GATA-3 induces T helper cell type2 (Th2) cytokine expression and chromatin remodeling in committed Th1 cells. **J. Exp. Med.** 192, 105-115.
- Miyatake, S., Arai, N. and Arai, K. (2000) Chromatin remodeling and T helper subset differentiation. **IUBMB Life** 49, 473-478.
- Takemoto, N., Kamogawa, Y., Lee, H.J., Kurata, H., Arai, K., O'Garra, A. and Miyatake, S. (2000) Cutting Edge: Chromatin remodeling at the IL-4/IL-13 intergenic regulatory region for Th2-specific cytokine gene cluster. **J. Immunol.** 165, 6687-6691.
- Ryo, K., Kamogawa, Y., Ikeda, I., Yamauchi, K., Yonehara, S., Nagata, S. and Hayashi, N. (2000) Significance of Fas Antigen-mediated apoptosis in human fluminant hepatic failure. **American journal of gastroenterology**, 95, 2047-2055.
- Harada, Y., Miyatake, S., Arai, K., and Watanabe, S., (2000) Cyclic AMP inhibits the activity of c-Jun N-terminal kinase 2 (JNK2) but not JNK1 and ERK2, in human helper T lymphocytes. **Biochem. Biophys. Res. Comm.** 266, 129-134.
- Liu, R., Liu, C.-B., Mohi, M.G., Arai, K., and Watanabe, S. (2000) Signals for prevention of g irradiation-induced apoptosis by hGM-CSF. **Oncogene** 19, 571-579.
- Dahl, M. E., Arai, K., and Watanabe, S. (2000) Association of Lyn tyrosine kinase to the GM-CSF and IL-3 receptor common bc subunit and role of Src tyrosie kinases in DNA synthesis and anti-apoptosis. **Genes to Cells** 5, 143-153.
- Liu, R., Arai, K., and Watanabe, S. (2000) Antiapoptotic activity of the hGM-CSF receptor. **J. Allergy Clin. Immunol.** 106, 10-18.
- Watanabe, S., Aoki, Y., Nishijima, I., Xu, M.-J., and Arai, K. (2000) Analysis of signals and functions of the chimeric hGM-CSF receptor in BA/F3 cells and transgenic mice. **J. Immunol.** 164, 3653-3644.
- Sato, T., Maekawa, T., Watanabe, S., Tsuji, K., and Nakahata, T., (2000) Erythroid Progenitors Differentiate and Mature in Response to Endogenous Erythropoietin, **J. Clinical Invest.** 106, 263-270.
- Okubo, T., Yanai, N., Watanabe, S., Arai K. and Obinata M. (2000) Effect of human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (hGM-CSF) on lymphoid and myeloid differentiation of sorted hematopoietic stem cells from hGM-CSF receptor gene transgenic mice. **J. Biochem.** 127, 591-596.
- Sakurai, Y., Arai, K., and Watanabe, S. (2000) *In vitro* analysis of mechanism of STAT5 activation by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. **Genes to Cells.** 5, 937-947.

Masai, H., and Arai, K. (2000) Dbf4 motifs: conserved motifs in activation subunits for Cdc7 kinases essential for S-phase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 275, 228-232.

Masai, H., Matsui, E., You, Z., Ishimi, Y., Tamai, K. and Arai, K. (2000) Human Cdc-7 related Kinase Complex: *In vitro* phosphorylation of MCM by concerted actions of Cdks and Cdc7 and that of a critical threonine residue of Cdc7 by Cdks. **J. Biol. Chem.**, 275, 29042-29052.

Masai, H. and Arai, K. (2000) Regulation of DNA replication during cell cycle: Roles of Cdc7 kinase and coupling of replication, recombination, and repair in response to replication fork arrest. **IUBMB Life** 49, 353-364.

Johnstone, L., Masai, H. and Sugino, A. (2000) A Cdc7p-Dbf4p protein kinase activity is conserved from yeast to humans. **Prog. Cell Cycle Res.** 4, 61-69.

Watanabe, S., Zeng, R., Aoki, Y., Itoh, T. and Arai, K. (2001) Initiation of polyoma virus origin dependent DNA replication through STAT5 activation by human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). **Blood** 97, 1266-1273.

Takeda, T., Ogino, K., Tatebayashi, K., Ikeda, H., Arai, K. and Masai, H. (2001) Regulation of initiation of DNA replication and maintenance of mitotic chromosome structures during S phase by Hsk1 kinase in the fission yeast. **Mol. Biol. Cell**, 12, 1257-1274.

Uchiyama, M., Arai, K. and Masai, H. (2001) A novel fission yeast G1 arrest mutant *sna41^{goal}* defective in a Cdc45 homologue interacts genetically with DNA polymerase. **Mol. Gene. Genet.**, 265, 1039-1049.

Uchiyama, M., Griffiths, D., Arai, K. and Masai, H. (2001) Essential role of Cdc45 in the loading of DNA polymerase α onto MCM in fission yeast. **J. Biol. Chem.**, 276, 26189-26196.

Ogino, K., Takeda, T., Matsui, E., Iiyama, H., Taniyama, C., Arai, K., and Masai, H. (2001) Bipartite binding of a kinase activator activates Cdc7-related kinase essential for S phase. **J. Biol. Chem.**, 276, 31376-31387.

Masai, H. and Arai, K. (2002) Cdc7 kinase complex: A key regulator in the initiation of DNA replication. **Journal of Cellular Physiology**, in press

Masai, H. (2001) Bacterial primosome, Encyclopedia of Life Sciences (Macmillan Reference Limited)

Masai, H. (2001) Bacterial replication fork: synthesis of lagging strand, Encyclopedia of Life Sciences (Macmillan Reference Limited)

正井久雄 (1997) 遺伝子治療-最近の動向、生活教育. 41, 67-73

新井賢一、渡辺すみ子 (1997) サイトカイン受容体からのシグナル伝達カスケード. 標準免疫学

新井直子、小谷野奈峰子 (1997) T細胞, B細胞におけるシグナル伝達カスケードと転写因子. 標準免疫学

渡辺すみ子 (1997) サイトカイン受容体の異常と疾患. 診断と治療. 85: 4

渡辺すみ子 (1997) GM-CSF レセプターのシグナル伝達. 現代医療. 29, 4: 11-20

渡辺すみ子 (1997) 造血幹細胞におけるシグナル伝達-総論 医学のあゆみ, 180: 2451-2454

倉田寛一、新井賢一 (1997) 総論六リンパ球活性化とシグナル. 「最新内科学大系プログ्रेसシリーズ『免疫・アレルギー疾患』」中山書店 79-94

渡辺すみ子 (1997) 遺伝子診断の基礎: サイトカインの情報伝達とその異常. 「『最新医学』10月増刊号『臨床遺伝子学』97-遺伝子診断: 基礎から臨床へ-』」. 最新医学社 52: 55-60.

武藤彰彦、新井賢一 (1997) サイトカインレセプターとシグナル伝達機構. 「サイトカイン」第2版 改訂新版. 日本医学館

倉田寛一 (1997) 5. 受容体機能とその評価法 「顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子受容体. 現代臨床機能検査-その実際と解釈- 下巻.」日本臨床 55: 542-545

柳長柏・新井賢一 (1997) 5. 受容体機能とその評価法 インターロイキン-3 (IL-3) 受容体. 「現代臨床機能検査-その実際と解釈-下巻.」日本臨床 55: 526-530

- 宮武昌一郎 (1997) calcineurin A (CNA). ノックアウトマウスデータブック Molecular Medicine vol.34 臨時増刊号. 中山書店. 65-65.
- 宮武昌一郎 (1997) NFAT-p(NFAT1). ノックアウトマウスデータブック Molecular Medicine vol.34 臨時増刊号. 中山書店. 359-359.
- 渡辺すみ子 (1997) c 鎖を共有するサイトカイン-IL-3, IL-5, GM-CSF、バイオマニュアルUP シリーズ サイトカイン実験法、羊土社
- 伊藤暢、渡辺すみ子 (1997) サイトカインとそのレセプター、疾病とサイトカイン 1-12 真興交易
- 安田裕子、渡辺すみ子 (1997) T細胞の応答性を規定する要因、サイトカイン、臨床免疫、29: 430-435
- 渡辺すみ子、新井賢一 (1997) サイトカイン/サイトカイン受容体系の分子生物学、日本臨床 55: 2458-2466
- 渡辺すみ子、新井賢一 サイトカインの分子生物学概論 第IV章 サイトカインケミカルメディエーターの分子生物学、分子アレルギー学、メデイカルレビュー社
- 渡辺すみ子 サイトカインレセプターと遺伝子操作 第IV章 サイトカインケミカルメディエーターの分子生物学、分子アレルギー学、メデイカルレビュー社
- 渡辺すみ子、新井賢一 サイトカイン受容体からの情報伝達カスケード 標準免疫学、医学書院 アレルギーメデイカルレビュー社
- 渡辺すみ子、新井賢一 サイトカインの情報伝達とその異常、最新医学9月増刊号、2045-2050
- 武田光雄、渡辺すみ子 (1998) IL-3/GM-CSF/IL-5 レセプター、臨床免疫 30(1)
- 渡辺すみ子 (1999) サイトカインレセプターとそのシグナル伝達、IgE-FcεRI-マスト細胞軸とサイトカイン、医科学出版社、77-92
- 宮武昌一郎 (2000) CTLA-4 (CD152) の機能発現にかかわる細胞内分子群 Annual Review 免疫 2000、矢田純一、奥村康、佐藤昇志編 中外医学社 235-242
- 宮武昌一郎、正井久雄 (1999) 感染症の免疫；免疫の強敵・エイズウイルス 臨床看護 25: 1137-1144
- 宮武昌一郎、正井久雄 (1999) 臓器移植；自己と非自己の認識を超えて 臨床看護 25: 1285-1290
- 宮武昌一郎、正井久雄 (1999) 自己免疫疾患と癌の免疫療法 臨床看護 25: 1431-1438
- 宮武昌一郎、正井久雄 (1999) アレルギー；過敏になった現代人 臨床看護 25: 1725-1731
- 天崎吉晴、鴨川由美子 (1999) “生体防御とサイトカイン”別冊；医学のあゆみ、生体応答学の新展開、135-140
- 正井久雄、新井賢一 (1999) 遺伝子の複製 岩波講座、現代医学の基礎 「分子、細胞の生物学 I -遺伝子とタンパク質」 岩波書店 35-52
- 佐藤憲子、正井久雄 (1999) huCdc7-ASK キナーゼ複合体 BioScience 用語ライブラリー「細胞周期」羊土社、144-145
- 竹田忠行、正井久雄 (1999) S 期開始制御因子 BioScience 用語ライブラリー「細胞周期」羊土社、24-25
- 新井賢一 (1999) 「日本の生命科学の研究システムの課題」日本免疫学会会報 The Japanese Society for Immunology Newsletter、7: 2-5
- 新井賢一 (1999) 「生命科学の成果を先端医療に結実させるトランスレーショナルリサーチの場の構築を」バイオサイエンスとインダストリー 57: 7-8

鴨川由美子、新井賢一 (2000) サイトカインシグナル伝達機構 "喘息" Vol.13 No4, 89-97

武藤彰彦、渡辺すみ子 (2000) CD116, CD123, 臨床免疫 34 : 466 - 471

伊藤暢、渡辺すみ子 (2000) CD131、臨床免疫 34: 550 - 555

正井久雄、内山雅司、Jung Min Kim、竹田忠行、熊谷啓之、佐藤憲子、新井賢一 (2000) 染色体複製の開始を制御する因子、実験医学 増刊 「細胞周期研究のフロンティア」(中山敬一、正井久雄、佐方功幸 編集) 羊土社、127-136

正井久雄 (2001) S 期における染色体複製の制御、わかる実験医学シリーズ「細胞周期がわかる」(中山敬一 編集) 羊土社、62-71

(2)学会発表

平成 10 年度

日本免疫学会学術集会、神戸、平成10年12月2日-4日

Dahl, M., Arai, K., Watanabe, S.

Phosphotyrosine dependent and independent association of lyn tyrosine kinase to GM-CSF bc via two distinct domains. Essential role of lyn in GM-CSF and IL-3 signaling.

柳長柏、伊藤暢、新井賢一、渡辺すみ子

JAK2, c キメラ分子の解析

リュウルイ、伊藤暢、新井賢一、渡辺すみ子

GM-CSF によるアポトーシス抑制機構の解析

Miyatake, S., Nakaseko, C., Ohno H., Saito, T

Src family tyrosine kinases phosphorylate and associate with the cytoplasmic region of CD152(CTLA-4)

鴨川由美子、HyunJun-Lee、Anne O'Garra、倉田寛一、宮武昌一郎、新井賢一、新井直子

Conditionally active form of STAT6 can mimic a certain of the effects of IL-4

天崎吉晴、Estein S. Masuda、今井龍、宮武昌一郎、新井賢一、新井直子

NFATx は DP 胸腺細胞において Ca⁺⁺/Calcineurin シグナルにより核内に誘導される転写因子である。

安達里子、天崎吉晴、宮武昌一郎、岩田誠

Ca²⁺依存性シグナルの胸腺細胞 positive selection に果たす役割: カルシニューリンから転写因子 NFAT への活性化経路に関する解析

国際免疫学会、インド、平成10年11月3日-7日

渡辺すみ子、新井賢一

Analysis of signal transduction of GM-CSF receptor

日本分子生物学会年会、横浜、平成10年12月16日-19日

宮武昌一郎、中世古知昭、齋藤隆

CTLA-4 (CD152)細胞内領域のチロシンリン酸化の制御

Hisao Masai, Noriko Sato, Hiroyuki Kumagai, JungMinKim, Masayuki Yamada, MinKwan Cho, Etsuko Matsui, Hiromi Iiyama, and Ken-ichi Arai

Regulation of Initiation and Progression of Mammalian DNA Replication with CDC7-related kinase complexes (Oral presentation)

荻野桂子、竹田忠行、松井悦子、新井賢一、正井久雄

分裂酵母 S. Pombe における Hsk1-Him1 キナーゼ複合体の機能解析

Keystone Symposia on "The Cell Cycle" Keystone, Colorado, USA, 平成10年3月27日-4月2日

Hisao Masai, Hiroyuki Kumagai, Noriko Sato, JungMinKim, Masayuki Yamada, Ming Kwan Cho, Masashi Uchiyama, and Ken-ichi Arai

Cdc7-Dbf4 Kinase Complex the key regulator of G1/S transition, Conserved from Yeasts to Human

日本生化学会年会、名古屋、平成10年10月13日-16日

Hisao Masai,

Regulation of initiation and progression of fission yeast DNA replication with CDC7-Related kinase complexes (Oral presentation)

Keystone Symposia “Molecular and Cellular Biology of Gene Therapy” Salt Lake City, Utah, USA, 平成 11 年 1 月 14 日-20 日

Kamogawa, Y., Kurata, H., Valkova, J., Miyatake, S., Saito, I. and Arai, K.
The trial of invivo cytokine and marker genes in mice.

Keystone Symposia on “Molecular Mechanisms in DNA Replication and Recombination” Taos, New Mexico, USA, 平成 11 年 2 月 16 日-22 日

Hisao Masai, Hiroyuki Kumagai, Noriko Sato, Jung Min Kim, Ming Kwon Cho, Etsuko Matsui, Masayuki Yamada, Tadayuki Takeda, Keiko Ogino, Masashi Uchiyama, Hiromi Iiyama, Yukio Ishimi, and Ken-ichi Arai
Functions of Cdc7-related kinase Complexes from Mammals and Fission Yeast in Initiation and Progression of S Phase

Bacterial Cell Cycle Meeting, Abondance, France, 平成 11 年 3 月 10 日-14 日

Hisao Masai, Jan Deneke, Yuji Furui, Tokio Kogoma, and Ken-ichi Arai
Escherichia coli and Bacillus Subtilis PriA proteins essential for recombination-dependent DNA replication (Oral presentation)

Keystone Simposia, “Tolerance and autoimmunity,” Keystone Colorado, USA, 平成 11 年 3 月 26 日-4 月 1 日

Miyatake, S. and Takemoto, N.
Identification of Th2 specific DNase I hypersensitive sites

Amasaki, Y., Masuda, E.S., Imamura, R. Miyatake, S., Arai, K, and Arai, N.
Distinct NFAT-family proteins are involved in the nuclear NFAT-DNA binding complexes from huma fetal thymocyte subsets.

平成 11 年度

Cold Spring Harbor meeting on Mechanism of Eukaryotic Transcription. Cold Spring Harbor, New York, USA, 平成 11 年 9 月 1 日-5 日

Miyatake, S., Takemoto, N., Kamogawa, Y., Arai, N. and Arai, K., Detection of DNase I hypersensitive sites in the intergenic region of IL-4 and IL-13 genes.

6th IUBMB Seoul Conference. Seoul, Korea, 平成 11 年 10 月 10 日-13 日

Miyatake, S., Takemoto, N., Kamogawa, Y., Arai, N. and Arai, K., Roles of cytokines in Th1/Th2 differentiation.

日本アレルギー学会総会、広島、平成11年10月18日-20日

宮武昌一郎(東京大学医科学研究所分子細胞制御研究部、CREST) IL-4/IL-13 染色体領域の発現調節(ワークショップ、口頭発表)

日本免疫学会総会、京都、平成11年12月1日-3日

潘時、天崎吉晴、新井直子、新井賢一、宮武昌一郎(東京大学医科学研究所分子細胞制御研究部、CREST、DNAX 研究所) rel ドメインを持った新規遺伝子 NFATz のクローニングと解析

鴨川由美子、宮武昌一郎、新井直子、新井賢一、(東京大学医科学研究所分子細胞制御研究部、CREST、DNAX 研究所) Conditionally active な dominant negative STAT6 を用いた IL-4 シグナルの特異的抑制

竹本直史、鴨川由美子、李賢濬、倉田寛一、新井賢一、新井直子、宮武昌一郎(東京大学医科学研究所分子細胞制御研究部、CREST、DNAX 研究所) IL-13/IL-4 遺伝子座のクロマチン構造変化を Th2 特異的に誘導する分子機構

第 72 回日本生化学会、横浜、平成11年10月

正井久雄、竹田忠行、熊谷啓之、Kim Jung Min、荻野桂子、松井悦子、山田正之、Cho Ming Kwan、谷山智香、石見幸男、佐藤憲子、新井賢一
分裂酵母と動物細胞の Cdc7 類似キナーゼ複合体の S 期制御における機能 (ワークショップ、口頭発表)

第 72 回日本生化学会、横浜、平成11年10月

田中卓、新井賢一、正井久雄
PriA タンパク質の組み換え依存性 DNA 複製における機能

第 1 回 RNA 学会、京都、平成11年8月

田中卓、新井賢一、正井久雄
大腸菌 PriA タンパク質による D-ループ及び R-ループ構造の認識と DNA 複製の開始

第 22 回日本分子生物学会年会、福岡、平成11年12月7日-10日

宮武昌一郎、竹本直史、鴨川由美子、新井直子、新井賢一(東京大学医科学研究所分子細胞制御研究部、CREST、DNAX 研究所) 末梢ヘルパー T 細胞の分化における染色体構造変化

Hisao Matsui, Tadayuki Takeda, Keiko Ogino, Jung-Min Kim, Etsuko Matsui, Noriko Sato, and Ken-ichi Arai
Roles of Cdc7-related kinase complex in initiation of DNA replication, DNA replication checkpoint, and maintenance of chromatin structures during S phase. (Oral presentation)

Jung Min Kim, Kazuki Nakano, Kenji Nakamura, Motoya Katsuki, Noriko Sato, Ken-ichi Arai and Hisao Masai
Genetic analyses of murine Cdc7 kinase using conditional knockout ES cells and mice.

竹田忠行、荻野桂子、館林和夫、池田日出男、新井賢一、正井久雄
分裂酵母 hsk1 温度感受性変異株の機能解析

荻野桂子、竹田忠行、松井悦子、新井賢一、正井久雄
分裂酵母 Hsk1 キナーゼ制御サブユニット、Him1 タンパク質の細胞周期制御

山田正之、佐藤憲子、Jung-Min Kim、大谷清*、新井賢一、正井久雄
(*東京医歯大疾患遺伝子)
ヒト Cdc7 類似キナーゼ活性制御サブユニット ASK 遺伝子の転写調節機構

Min-Kwon Cho, Noriko Sato, Satoshi Asano, Etsuko Matsui, Chika Taniyama, Yukio Ishimi*, Ken-ichi Arai, and Hisao Masai (*Mitsubishi Kasei Institute of Life Sciences)
human Cdc7 キナーゼ複合体の精製と MCM のリン酸化

田中卓、新井賢一、正井久雄
大腸菌 PriA タンパク質による D-ループ及び R-ループ構造の認識と DNA 複製の開始

Keystone Symposia "T Lymphocyte Activation, Differentiation and Death", Keystone, Colorado, USA, 平成 12 年 1 月 28 日-2 月 3 日

Pan, S., Arai, N., Arai, K., Miyate, S., Cloning and characterization of NFATz: a novel rel similarity domain containing protein.

Takemoto, N., Kamogawa, Y., Kurata, H., Lee, H.-J., Arai, K., O'Garra, A., Arai, N. and Miyatake, S., The role for STAT6 in Th2-specific remodeling of IL-13/IL-4 locus.

第 7 回東京免疫フォーラム、平成 12 年 3 月 21 日

宮武昌一郎、Th2 サブセット分化と染色体構造変化によるサイトカイン遺伝子発現制御機構 (口頭発表)

Keystone Symposia on "Apoptosis and Programmed Cell Death" Breckenridge, Colorado, USA, 平成 11 年 4 月 6 日-11 日

Valkova, J., Kamogawa, Y., Kurata, H., Miyatake, S. and Arai, K
Astrocyte Apoptosis Induced by Adenoviral Vector Encoding c-kit Proto-oncogene

Cell cycle meeting, San Diego, California, USA 平成 11 年 6 月 18 日-22 日

Hisao Masai, Tadayuki Takeda, Hiroyuki Kumagai, Jung Min Kim, Keiko Ogino, Etsuko Matsui, Masayuki Yamada, Ming Kwan Cho, Hiromi Iiyama, Yukio Ishimi, Noriko Sato, and Ken-ichi Arai,
Functions of Cdc7-related kinase complexes from fission yeast and mammals in initiation and progression of S phase (Oral presentation)

Fission yeast meeting, Edinbarra, Scotland 平成 11 年 9 月 25 日-29 日

Hisao Masai, Tadayuki Takeda, Keiko Ogino, Etsuko Matsui, and Ken-ichi Arai,
Roles of Hsk1-Him1/Dfp1 Kinase Complex in initiation of DNA replication, replication checkpoint control, and maintenance of mitotic chromatin structures during S phase. (Oral presentation)

Cold Spring Harbor Meeting, Eukaryotic DNA replication, Cold Spring Harbor, New York, 平成 11 年 9 月 15 日-19 日

Tadayuki Takeda, Jung-Min Kim, Keiko Ogino, Etsuko Matsui, Masayuki Yamada, Chika Taniyama, Yukio Ishimi, Noriko Sato, and Ken-ichi Arai, and Hisao Masai
The mammalian and fission yeast Cdc7-related kinase complexes-Roles in origin firing, replication checkpoint control and regulation of chromosome structures during S phase. (Oral presentation)

Cold Spring Harbor Meeting, Eukaryotic DNA replication, Cold Spring Harbor, New York, 平成 11 年 9 月 15 日-19 日

Jung Min Kim, Kazutaka Nakao, Kenji Nakamura, Noriko Sato, Motoya Katsuki, Ken-ichi Arai, and Hisao Masai
Mouse Cdc7-ASK kinase Complex: targeted deletion of the murine Cdc7 gene causes early embryonic lethality due to loss of cell proliferation.

Cold Spring Harbor Meeting, Tyrosine phosphorylation & Cell Signaling Cold Spring Harbor, New York, 平成

11年5月12日-16日

Liu Chang-Bai, Tohru Itoh, Ken-ichi Arai, and Sumiko Watanabe

Constitutive activation of jak2 confers murine interleukin-3-independent survival and proliferation of BA/F3 cells (Poster session)

Cold Spring Harbor Meeting, Tyrosine phosphorylation & Cell Signaling Cold Spring Harbor, New York, 平成11年5月12日-16日

Martin E. Dahl, Ken-ichi Arai, and Sumiko Watanabe

Association of lyn tyrosine kinase to the GM-CSF and IL-3 receptor common γ subunit is mediated by multiple interactions. Role of src tyrosine kinases in γ mediated DNA synthesis and anti-apoptosis (Poster session)

平成12年度

第1回文部省特定領域研究「がん」若手研究者ワークショップ 平成12年9月1日

佐藤憲子、Molecular dissection of ASK, the regulatory subunit of human Cdc7 kinase, essential for chromosomal DNA replication

Cold Spring Harbor Meeting, In Dynamic organization of nuclear function, Cold Spring Harbor, New York, USA 平成12年9月

Noriko Sato, Megumi Sato, Ken-ichi Arai, and Hisao Masai Molecular dissection of ASK, the regulatory subunit of human Cdc7 kinase, essential for chromosomal DNA replication

Eukaryotic DNA replication meeting, San Diego, USA, 平成12年9月6日-10日

Hisao Masai, Jung Min Kim, Noriko Sato, Keiko Ogino, Etsuko Matsui, Chika Taniyama, Tadayuki Takeda, Yukio Ishimi, Kazuki Nakao, Kenji Nakamura, Motoya Katsuki, and Ken-ichi Arai

Functions of Cdc7-related Kinase Complexes from Mammals and Fission Yeast in Initiation and Progression of S Phase.

Weimar Conference of Genetics: Regulation of Genome replication and Genome Repair, Weimar, Germany, 平成12年9月27日-30日

Hisao Masai, Jung Min Kim, Noriko Sato, Keiko Ogino, Etsuko Matsui, Chika Taniyama, Tadayuki Takeda, Masayuki Yamada, Yukio Ishimi, Kazuki Nakao*, Kenji Nakamura, Motoya Katsuki, and Ken-ichi Arai: Functions of Cdc7-related Kinase Complexes from Mammals and Fission Yeast in Initiation and Progression of S Phase.

Cell Cycle Workshop: Regulation of Cell Proliferation, 平成12年9月23日-26日

Hisao Masai

Cdc7 kinase complex as a molecular switch for DNA replication. The 4th UK-Japan Cell Cycle Workshop: Regulation of Cell Proliferation,

第30回日本免疫学会総会、仙台、平成12年11月14日-16日

宮武昌一郎、Chromatin remodeling of Th2 cytokine gene cluster.

竹本直史、鴨川由美子、李賢濬、倉田寛一、新井賢一、O'Garra Anne、新井直子、宮武昌一郎

Th2型サイトカインの協調的な発現を制御するHSS1、HSS2誘導の分子機構

鴨川由美子、新井賢一、宮武昌一郎

気管支上皮細胞におけるIL-4、IL-13 signalの解析

第50回日本アレルギー学会総会、横浜、平成12年11月30日-12月2日

宮武昌一郎、竹本直史、鴨川由美子、新井賢一

Th2を誘導する染色体制御システム

第23回日本分子生物学会年会、平成12年12月13-16日

Hisao Masai, Jung Min Kim, Noriko Sato, Keiko Ogino, Etsuko Matsui, Chika Taniyama, Masayuki Yamada, Min-kwon Cho, Tadayuki Takeda, Kazuki Nakao, Kenji Nakamura, Yukio Ishimi, Motoya Katsuki, and Ken-ichi Arai

Functions of Cdc7-related Kinase Complexes from Mammals and Fission Yeast in Initiation and Progression of S Phase.

Taku Tanaka, Chika Taniyama, Ken-ichi Arai, and Hisao Masai

Roles of PriA protein in responses to replication fork arrest through coupling of replication-recombination.

Noriko Sato, Megumi Satoh, Ken-ichi Arai and Hisao Masai

Molecular dissection of ASK, the regulatory subunit of human Cdc7 kinase, essential for chromosomal DNA replication.

Keiko Ogino, Tadayuki Takeda, Etsuko Matsui, Hiromi Iiyama, Chika Taniyama, Ken-ichi Arai and Hisao Masai

Dissection of the regulatory subunits for Cdc7-related kinases essential for S phase: Kinase activation through bipartite binding to the catalytic subunit.

Etsuko Matsui, Zhiying You, Yukio Ishimi, Katsuyuki Tamai, Ken-ichi Arai and Hisao Masai
Human Cdc7-related kinase complex: *In vitro* phosphorylation of MCM by concerted actions of Cdks and Cdc7 and that of a critical threonine residue of Cdc7 by Cdks.

Min-kwon Cho, Etsuko Matsui, Noriko Sato, Keiko Ogino, Chika Taniyama, Taku Tanaka, Yukio Ishimi, Ken-ichi Arai, and Hisao Masai
Phosphorylation of MCM2 by Cdc7 kinase.

Masayuki Yamada, Noriko Sato, Jung-Min Kim, Kiyoshi Ohtani, Ken-ichi Arai and Hisao Masai
Transcriptional regulation of ASK, a regulatory subunit for human Cdc7-related kinase.

Jung Min Kim, Kazuki Nakao, Kenji Nakamura, Noriko Sato, Motoya Katsuki, Ken-ichi Arai and Hisao Masai
Genetic studies on murine Cdc7-related kinase by the use of conditional knock-out ES cells and mice.

宮武昌一郎、竹本直史、鴨川由美子、新井直子、新井賢一
ヘルパーT細胞サブセット特異的サイトカイン遺伝子群の発現制御機構

(3)特許出願（国内1件、海外1件）

国内

発明者：新井賢一、正井久雄

発明の名称：ヒトH37タンパク質とこのタンパク質をコードするcDNA

出願番号：特願平10-311406

出願日：平成10年10月30日

海外

発明者：Japan Science & Technology Corporation, Ken-ichi Arai, Hisao Masai

発明の名称：Human H37 protein and cDNA encoding the protein

出願番号：PCT/JP99/06076

出願日：平成11年11月1日

(4)その他特記事項

本研究でクローニングしたヒト ASK 分子とそれを用いた細胞増殖制御技術については特許を申請している。また、Cdc7-ASK を対象とした、新規制癌剤の開発については、平成12年度、当事業団から、戦略的試験研究の支援を受けた。その結果、Cdc7-ASK の活性阻害化合物をハイスループットにスクリーニングするシステムを確立することができ、現在までに、数種類の Cdc7 の阻害化合物を同定するとともに、さらにスクリーニングを継続しており、新規阻害化合物あるいはポリペプチドの同定と、それらの制癌剤への応用を目指している