

[0014]九州大学生体防御医学研究所年報 : 1999年

<https://doi.org/10.15017/6245>

出版情報 : 九州大学生体防御医学研究所年報. 14, 2000-08. 九州大学生体防御医学研究所
バージョン :
権利関係 :

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 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、あるいは細胞死を引き起こすことで脳・神経変性疾患など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、「活性酸素によるゲノム障害とその防御機構」の解明を進めている。

ゲノムが障害を受けると多くの遺伝子の発現が変動し、その後の細胞運命が決定されるようである。Jun や Fos は、ゲノムの障害により発現が誘導される一群の核内転写因子であり、その発現は細胞の増殖・分化そして細胞死など細胞運命の決定に関わる。本部門では、さらにゲノム障害を受けた細胞の運命がいかなるメカニズムで決定されるのか、jun/fos ファミリの遺伝子を中心に細胞レベルと個体レベルで「jun/fos 遺伝子による細胞運命決定機構」の解明を進めている。

当部門の研究課題の「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ている。

平成11年度の人事異動は次の通りであった。平成11年4月1日付けで、足立尚美が研究支援推進員として、土本大介（研究員）、常岡倫子（事務員）、青木奈緒（研究補助員）の3名が科学技術振興事業団からの派遣職員として赴任した。医学系研究科大学院生として、一年次の一戸晶元（成長発達医学専攻）が新たに加わった。福岡大学大学院医学系研究科からの特別研究学生西岡智子（旧姓神原）は、平成12年3月31日付けで当部門における基礎履修を終了し、福岡大学大学院へ復学した。

A. 活性酸素によるゲノム障害とその防御機構に関する研究

DNA の酸化損傷の中でもプリン塩基（アデニンとグアニン）の酸化体、8 - オキソグアニン（8-oxoG）と2 - ヒドロキシアデニン（2-OH-A）による脳・神経細胞の障害とその防御機構の解明を目的として、酸化プリンヌクレオチドの DNA への取込みを抑制する酵素と DNA 中に取り込まれた酸化プリンあるいは DNA の直接酸化によって生じた酸化プリンの除去修復

に関わる3つの遺伝子 (MTH1, OGG1, MYH) とその産物の解析を進め、以下に述べる成果を挙げた (表1)。

表1. プリン塩基の酸化に起因するDNA障害を抑制するヒトの酵素群

酵素	2-OH-A/アデニン DNAグリコシラーゼ	8-オキソグアニン DNAグリコシラーゼ	酸化プリンヌクレオシド 三リン酸分解酵素
機能			
遺伝子	<i>MYH</i>	<i>OGG1</i>	<i>MTH1</i>
細胞内 局在	核 ミトコンドリア	核 ミトコンドリア	細胞質 (核) ミトコンドリア
発現組織	胸腺 > 大脳, 精巣, 腎臓, 脾臓, 卵巣	大脳 > 胸腺, 精巣, 腎臓, 脾臓, 卵巣	胸腺, 精巣, 腎臓, 脾臓, 卵巣 > 大脳
疾患で の発現	(解析予定)	ALS (), 脳出血 ()	PD (), ALS ()
KO マウス	生存 (自然腫瘍)	生存 (自然腫瘍)	生存 (自然腫瘍)

a. MTH1 タンパク質の機能および細胞内分布とその制御機構

MTH1 タンパク質の基質特異性を解析した結果、8-oxo-dGTP 以外に 8-oxo-GTP, 8-oxo-dATP, 2-ヒドロキシ(2-OH)-dATP を効率良く分解することを見出した。MTH1 は、酸化ピリミジンヌクレオシド三リン酸には作用しないことから、酸化プリンヌクレオシド三リン酸を特異的に分解する活性を持つと結論した。酸化プリンヌクレオシド三リン酸の中では 2-OH-dATP が最も低い Km 値を示し、2-OH-dATP が細胞にとって特に有害である事が示唆される。

ヒト細胞における MTH1 遺伝子の発現を解析し、MTH1 遺伝子からは択一的スプライシングにより7種類の mRNA が産生され、3種類のポリペプチド (MTH1b, c, d) をコードすることを明らかにした。この3種類ポリペプチドの中では MTH1d が発現量が最も多く、細胞質とミトコンドリアに局在する。ヒト細胞のミトコンドリア内では、MTH1d タンパク質はマトリックスに可溶性のタンパク質として存在する。

日本人集団には、MTH1 遺伝子のエクソン2に択一的スプライシングの変化をもたらす遺伝子多型 (GT/GC) が存在し、GC 多型を持つ個体では、アミノ末端に18個のアミノ酸が付加された第4の MTH1 タンパク質 (MTH1a) が合成される。この18個のアミノ酸の意義

を明らかにする目的で、GFP タンパク質のアミノ末端に MTH1a のアミノ末端の 18 個のアミノ酸を融合させヒト細胞で発現させたところ、融合タンパク質はミトコンドリアへ移行した。すなわち、MTH1 タンパク質のミトコンドリア移行は遺伝子多型によって変化することが明らかになった。

b. OGG1 タンパク質の機能および細胞内分布とその制御機構

DNA 中に存在する 8-oxoG の中でシトシンと対合した 8-oxoG のみを遊離塩基として切り出す 8-oxoG DNA グリコシラーゼ活性を Jurkat 細胞核抽出液より精製した。OGG1 遺伝子産物に対する抗体を用いた実験より、この 8-oxoG DNA グリコシラーゼが OGG1 遺伝子産物であることを明らかにした。

OGG1 遺伝子は択一的スプライシングにより 7 種類以上の mRNA を産生し、その中の少なくとも 2 つがそれぞれ核型 OGG1 タンパク質(OGG1-1a)、ミトコンドリア型 OGG1 タンパク質(OGG1-2a)をコードする。OGG1-1a と OGG1-2a はともにそのアミノ末端にミトコンドリア移行シグナルを持つが、前者においてはカルボキシル末端に存在する核移行シグナルがドミナントに作用して核に移行、局在する。OGG1-2a は、そのアミノ末端のミトコンドリア移行シグナルとユニークなカルボキシル末端に存在する疎水性に富む領域に依存してミトコンドリアに移行し、プロセスされた後内膜に弱く結合して存在する。

c. MYH タンパク質の機能および細胞内分布とその制御機構

DNA 中に誤って取り込まれた 2-OH-A を除去する 2-OH-A DNA グリコシラーゼ活性を Jurkat 細胞の核抽出液に見出し、その部分精製を行った。2-OH-A DNA グリコシラーゼ活性を含む部分精製分画には 8-oxoG に誤って対合したアデニンを除去するアデニン DNA グリコシラーゼが検出された。このアデニン DNA グリコシラーゼはヒト MYH 遺伝子産物に由来すると考えられ、2-OH-A DNA グリコシラーゼ活性をヒト MYH 遺伝子産物が合わせ持つ可能性が示唆された。組換え MYH タンパク質に対して作製した MYH 抗体を用い、部分精製分画中にヒト MYH タンパク質が存在することを確認した。また、同時に組換え MYH タンパク質が 2 つの基質(2-OH-A とアデニン)を除去する活性を持つこと確認し、MYH タンパク質が 2-OH-A/アデニン DNA グリコシラーゼ活性を持つと結論した。

ヒト細胞には核とミトコンドリアに MYH タンパク質が存在することがウエスタンブロットから明らかになったが、それぞれの分子量は異なっており、複数の MYH タンパク質の存在が示唆された。免疫電顕のデータからミトコンドリアの MYH タンパク質はその内膜に弱く結合した状態で存在すると考えられる。MYH 遺伝子の転写産物の解析から択一的スプライシングにより 10 種類の mRNA が産生され、少なくともそのうちの 2 つが核型とミトコンドリア型酵素をコードすることが示唆された。

d. 遺伝子欠損マウスの作成と解析

MTH1, OGG1, MYH 遺伝子欠損マウスを樹立し, 複数系統の純系マウスへ戻し交配を進めている. MTH1 遺伝子欠損マウスにおいては, 近交系 C57BL/6J への戻し交配が F10 まで終了した.

修復遺伝子欠損マウスを用いて脳の老化における障害を観察するには, 遺伝子欠損マウスが長期生存可能かどうかを実験を計画する上で重要なファクターである. 修復遺伝子欠損マウスにおいては発癌による早期死亡が予想されるため, 3つの遺伝子欠損マウスの自然老化中の病変について解析した. これまでの解析から, 3つの遺伝子の単独欠損マウスは生後1年半近くで自然発癌頻度が上昇するものの, 生存率においては野生型と差がなく, 老化による脳へのDNA損傷の蓄積の程度を解析するのに十分な長期観察に耐え得ることが確認できた.

B. 活性酸素による脳・神経細胞の障害とその障害防御における MTH1 と OGG1 の役割に関する研究

a. 脳・神経変性疾患における DNA の酸化損傷の関与

活性酸素による細胞障害の関与が示唆されているパーキンソン病 (PD), アルツハイマー病 (AD), 脳出血 (SAH), 孤発性の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の患者とコントロール群の剖検組織を用いて, 8-oxoG の蓄積の程度を酵素抗体法で検出し解析した.

PD 患者の中脳黒質緻密層においてニューロメラニン陽性神経細胞の細胞質に顕著な 8-oxoG の蓄積を認めた. コントロール群では 8-oxoG の蓄積はほとんど見られなかった. また, 神経細胞以外の周囲組織においても 8-oxoG の蓄積が PD 患者のみに認められた. 一方, 活性酸素障害の関与がないと思われる多系統萎縮症 (MSA) の黒質変性部位においては, 8-oxoG の蓄積はまったく観察されなかった. また, AD 患者においてはコントロールと比較して 8-oxoG 蓄積の著しい上昇は認められなかった.

脊髄組織においては, SAH と ALS 患者の脊髄前角細胞の細胞質に顕著な 8-oxoG の蓄積が認められた. ケースによってはミトコンドリアに一致したシグナルを認め, 特にミトコンドリアに 8-oxoG が蓄積している可能性が示唆された.

以上の結果から, PD, SAH, ALS における活性酸素障害の1つとしてグアニンの酸化が存在することが明らかになった. これらの疾患においては, 8-oxoG が主に細胞質 (恐らくミトコンドリア) に蓄積していることから, 神経細胞の変性過程にミトコンドリア DNA の酸化傷害が関与する可能性が強くと示唆された.

b. MTH1 と OGG1 タンパク質のヒト脳および脊髄組織での発現

MTH1 と OGG1 タンパク質のヒト脳および脊髄組織での発現をコントロール群の剖検組織

を用いてウエスタンブロットィングと免疫染色により解析した。OGG1 タンパク質についてはミトコンドリア型 OGG1 タンパク質特異的な抗体のみが組織染色において強いシグナルを与えた。OGG1 の発現は脳組織全般で主に神経細胞の胞体に認められたが、前頭葉や海馬に比較して後頭葉の神経細胞で強い発現が認められた。MTH1 タンパク質は、脳組織全般に神経細胞の胞体にびまん性に弱く発現していた。

脊髄組織においては、前角神経細胞の胞体に OGG1 の強い発現が認められ、MTH1 も低いながらも検出可能なレベルで発現していた。

c. 脳・神経変性疾患における OGG1 と MTH1 タンパク質の発現の変動

PD 患者において、8-oxoG の蓄積が見られる黒質緻密層の神経細胞と周囲のグリア組織に顕著な MTH1 タンパク質の発現誘導が認められた。MTH1 の発現はコントロール、MSA 患者の標本では検出レベル以下であった。PD 患者においてニューロメラニン陽性神経細胞に誘導された MTH1 タンパク質は、その細胞質とミトコンドリアに局在していた。

脊髄前角細胞において 8-oxoG が顕著に蓄積していた ALS においては、ミトコンドリア型 OGG1 タンパク質の発現が著しく低下する一方で MTH1 の発現亢進が細胞質に見られ、核内にも顆粒状の MTH1 染色が観察された。ミトコンドリア機能を示すチトクロームオキシダーゼの活性染色から OGG1 の発現低下はミトコンドリアの消失によるものではないことを確認した。一方、脊髄前角細胞において同様に 8-oxoG の蓄積が見られた SAH の場合には、OGG1 と MTH1 の両者の発現上昇が観察された。

活性酸素による DNA の酸化傷害の関与が示唆される脳・神経変性疾患において MTH1 や OGG1 の発現誘導が認められることから、これらのタンパク質が脳・神経細胞の生存に寄与している可能性が示唆される。また、孤発性 ALS においては、ミトコンドリア型 OGG1 タンパク質の発現低下が脊髄前角細胞の変性の一要因である可能性が示唆された。

なお、パーキンソン病については順天堂大学医学部水野美邦教授のグループ、それ以外の疾患については九州大学医学部附属脳神経病研究施設病理部門岩城徹教授のグループとの共同研究である。

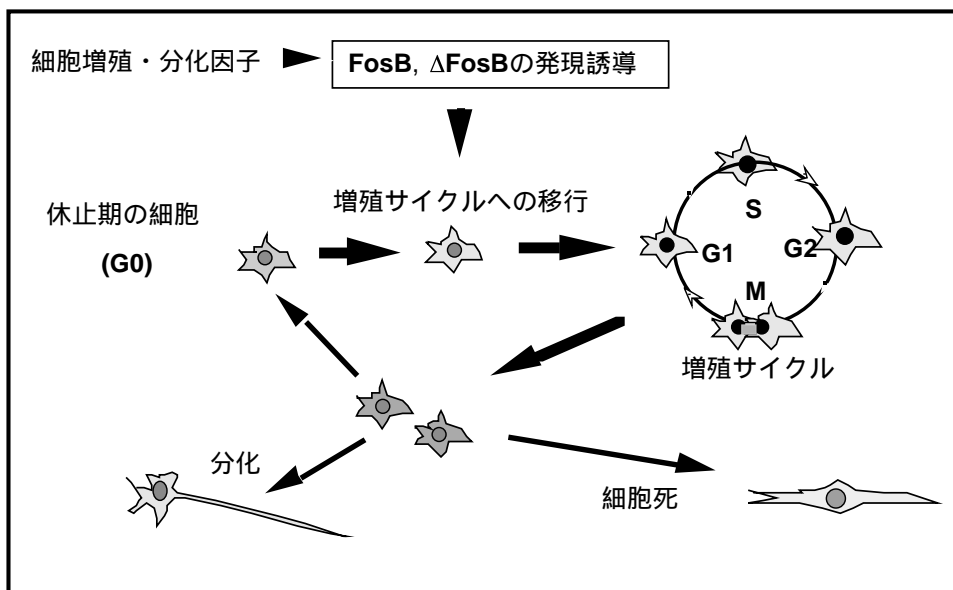
C. jun/fos 遺伝子による細胞運命決定機構に関する研究

脳・神経細胞の活性酸素による障害として脳出血や脳梗塞が挙げられる。我々は、このような脳・神経細胞障害のモデルとして脳の虚血再灌流障害を取りあげ、その神経細胞死に関わる遺伝子について解析を進めている。ラットの脳虚血再灌流障害時に前初期遺伝子群の発現を調べたところ、遅延型細胞死を起こす海馬 CA1 領域の神経細胞において fosB 遺伝子産物の FosB と FosB タンパク質の発現が灌流後細胞死に先立ってゆっくりと誘導される事を見出した。細胞死に抵抗性のある CA3 および歯状回では灌流後早期より FosB と FosB タンパク質の発

現の亢進が観察された。FosB と FosB タンパク質の発現の違いが虚血再灌流障害時の神経細胞死に対する感受性を規定している可能性が示唆される。fosB 遺伝子は、スプライシングの違いにより2つのタンパク質、FosB と FosB をコードする。FosB は転写活性化ドメインを含む FosB のカルボキシル末端領域(101 アミノ酸残基)を欠く最も小さい Fos ファミリータンパク質(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。

我々は以下に述べる培養細胞を用いた解析から fosB 遺伝子が細胞増殖、分化、細胞死を制御することを明らかにした。このような細胞レベルで明らかにされた fosB 遺伝子の機能が、個体レベルでは脳・神経細胞の増殖、分化細胞死および神経機能制御に関わると考えられる(図1)。

図1. FosB, ΔFosBによる細胞増殖・分化・細胞死の制御



a. 細胞増殖と細胞死における FosB と FosB の役割

エストロゲンレセプターと FosB の融合タンパク質 (ER- 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、細胞分裂を一回完全に終了する。一方、ER-FosB は、ゆっくりとした細胞増殖を誘導する。この2つの系を用いて次の結果を得た。ER- FosB 発現細胞は、ER- 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- 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。この細胞死に伴ないゲノム DNA 断片化が確認され、かつカスパーゼ阻害剤で細胞死が阻害されることから、FosB が遅延型アポトーシスを引き起こすことが明らかになった。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 とともに顕著な発現の変化は見られない。

b. 細胞分化における FosB と FosB の役割

FosB あるいは FosB の発現により分化を引き起こす細胞株をスクリーニングし、Rat3Y1 細胞株が、FosB と FosB いずれの単独発現でも増殖を停止し、紡錘状に両極に伸張した形態をとることを見出した。この形態変化した細胞は長期間生存することから、FosB と FosB が細胞分化に伴う形態変化を誘導したと考えられる。形態変化に伴う遺伝子発現の変化を二次元電気泳動法によるタンパク質の発現の変化として解析を行い、複数のタンパク質の発現が増減することを見出し、現在それぞれのアミノ酸配列の解析を行っている。

c. fosB 遺伝子改変マウスの作製

FosB と FosB の個体レベルでの生理機能を解明するには、それぞれのタンパク質の発現を欠損する実験動物が有用である。このような考えに基づき、現在 fosB 遺伝子完全欠損 ES 細胞、FosB タンパク質欠損 ES 細胞、FosB タンパク質欠損 ES 細胞の樹立を進めており、今後はこれらから遺伝子改変マウス個体を樹立し、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。

d. Jun / Fos 転写因子の活性化にかかわるシグナル伝達系の解析

FosB と FosB は、機能複合体として Jun タンパク質とダイマーを形成して作用する。この複合体の機能は Jun タンパク質のリン酸化によって制御されるが、我々はこの Jun タンパク質のリン酸化酵素 (JNK) の活性を制御するタンパク質 (JSAP1) を発見した。JNK には 3 つのメンバーの存在が知られており、中でも脳・神経組織特異的に発現する JNK3 の遺伝子欠損マウスが脳組織の虚血再灌流障害に抵抗性を示すことから、この活性の制御機構が活性酸素による脳・神経細胞障害に深くかかわることが示唆される。我々は、この考えに基づき現在 JSAP1 の遺伝子破壊を進めている。

業績目録

原著論文

1. 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. 10 (5), 1637-1652.
2. 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. 274 (26), 18201-18205.
3. Ito, M., Yoshioka, K., Akechi, M., Yamashita, S., Takamatsu, N., Sugiyama, K., Hibi, M., Nakabeppu, Y., Shiba, T., and Yamamoto, K. 1999.
JSAP1, a novel JNK-binding protein that functions as a scaffold factor in the JNK signaling pathway.
Mol. Cell. Biol. 19 (11), 7539-7548.
4. Oda, H., Taketomi, A, Maruyama, I., Itoh, R., Nishioka, K., Yakushiji, H., Suzuki, T., Sekiguchi, M., and Nakabeppu, Y., 1999.
Multi-forms of Human MTH1 Polypeptides Produced by Alternative Translation Initiation and Single Nucleotide Polymorphism.
Nucleic Acids Res. 27 (22), 4335-4343.
5. Fujii, Y., Shimokawa, H., Sekiguchi, M., and Nakabeppu, Y. 1999.
Functional significance of the conserved residues for the 23 residue module among MTH1 and MutT family proteins.
J. Biol. Chem., 274 (53), 38251-38259.
6. Shimura-Miura, H., Hattori, N., Kang, D., Miyako, K., Nakabeppu, Y. and Mizuno, Y. 1999.
Increased 8-oxo-dGTPase in the Mitochondria of Substantia Nigral Neurons in Parkinson's Disease.
Ann. Neurol., 46(6), 920-924.
7. Kalinichev, M., Rosenblatt, J. S., Nakabeppu, Y., and Morrell, J. 2000.
Induction of c-Fos- and FosB-like immunoreactivity reveals forebrain neuronal

populations differentially involved in pup-mediated maternal behavior in juvenile and adult rats.

J. Comp. Neurol., 416 (1), 45-78.

8. Ohyagi, Y., Yamada, T., Nishioka, K., Clarke, N. J., Tomlinson, A. J., Naylor, S., Nakabeppu, Y., Kira, J., and Younkin S. G. 2000.
Selective increase in cellular A 42 is related to apoptosis but not necrosis.
NeuroReport, 11 (1), 167-171.
9. Kawate, H., Itoh, R., Sakumi, K., Nakabeppu, Y., Tsuzuki, T., Ide, F., Ishikawa, T., Noda, T., Nawata, H., and Sekiguchi, M. 2000.
A defect in a single allele of the *Mlh1* gene causes dissociation of killing and tumorigenic actions of an alkylating carcinogen in methyltransferase-deficient mice.
Carcinogenesis, 21 (2), 301-305.
10. Inoue, R., Abe, M., Nakabeppu, Y., Sekiguchi, M., Mori, T., and Suzuki, T. 2000.
Characterization of Human Polymorphic DNA Repair Methyltransferase.
Pharmacogenetics, 10, 59-66.
11. Ohtsubo, T., Nishioka, K., Imaiso, Y., Iwai, S., Shimokawa, H., Oda, H., Fujiwara, T., and Nakabeppu, Y. 2000.
Identification of human MutY homolog (hMYH) as a repair enzyme for 2-hydroxyadenine in DNA and detection of multi-forms of hMYH located in nuclei and mitochondria.
Nucleic Acids Res., 28(6), 1355-1364
12. Morifuji, M., Taniguchi, S., Sakai H., Nakabeppu, Y., and Ohishi, M. 2000.
Differential Expression of Cytokeratin in Newly Established Human Tongue Cancer Cell Lines of Defined Metastatic Ability with Orthotopic Implantation.
Am. J. Pathol., 156 (4), 1317-1326.

総説

1. 中別府雄作 . 1999 .
傷ついた遺伝子をもたらすもの：複製と転写への影響，
福岡医学雑誌，第90巻，第7号，311-317.

学会発表

1. 中別府雄作. (1999, 4/3).

- 活性酸素によるゲノム傷害とその防御機構 .
第 25 回日本医学会総会シンポジウム , 東京 .
2. Yusaku Nakabeppu . (1999, 9/22).
Molecular Genetics and Structural Biology of Human MutT Homolog, MTH1.
The First Fujihara International Seminar, Tokyo.
 3. 藤川勝義, 紙谷浩之, 薬師寺浩之, 藤井喜充, 中別府雄作, 葛西宏. (1999, 9/29-10/1).
2-hydroxy-dATP, 8-hydroxy-dATP のヒト MTH1 タンパク質による分解 .
第 58 回日本癌学会, 広島 .
 4. 大坪俊夫, 西岡憲一, 今磯泰幸, 富永洋平, 岩井成憲, 下川英俊, 中別府雄作. (1999, 10/9).
DNA 中の 2-ヒドロキシアデニンを除去するヒト修復酵素 .
第 72 回日本生化学会シンポジウム, 横浜 .
 5. Toshio Ohtsubo, Kenichi Nishioka, Yasuyuki Imaiso, Shigenori Iwai, Hisanobu Oda, Toshiyuki Fujiwara, and Yusaku Nakabeppu. (1999, 11/17).
Human MYH protein possesses a novel repair activity for 2-hydroxyadenine in DNA.
The 2nd 3R (Replication, Recombination, Repair) Symposium, Miki.
 6. 富永洋平, 平野世紀, 一戸晶元, 大坪俊夫, 中別府雄作. (1999, 12/7).
アデニン DNA グリコシラ - ゼをコードする哺乳動物 MYH 遺伝子の発現とその制御 .
第 22 回日本分子生物学会ワークショップ, 福岡 .
 7. 中別府雄作, 西岡憲一, 大坪俊夫, 土本大介, 富永洋平, 作見邦彦, 古市正人, 康東天, 岩井成憲, 藤原俊幸. (1999, 12/10) .
ミトコンドリアにおける核酸の酸化とその修復機構 .
第 22 回日本分子生物学会ワークショップ, 福岡 .
 8. 酒井康成, 小田尚伸, 古市正人, 中別府雄作. (1999, 12/10).
ヒト MTH1 タンパク質の細胞内局在とその制御.
第 22 回日本分子生物学会 (ワークショップ) (福岡) .
 9. 伊藤紀幸, 三島正規, 池上貴久, 山懸ゆり子, 中別府雄作, 白川昌宏. (1999, 12/7-12/10).
NMR による human MTH1 タンパク質の立体構造解析.
22 回日本分子生物学会 (福岡) .
 10. 葛西宏, 紙谷浩之, 平野雄, 中別府雄作. (1999, 12/7-12/10).
活性酸素による DNA 損傷, 変異誘発およびその防御.
第 22 回日本分子生物学会 (福岡) .
 11. 作見邦彦, 富永洋平, 古市正人, 續輝久, 関口睦夫, 中別府雄作. (1999, 12/7-12/10).
MTH1, OGG1 ダブルノックアウトマウスの作製とその解析.

- 第 2 2 回日本分子生物学会 (福岡) .
12. 藤川勝義, 紙谷浩之, 葉師寺浩之, 藤井喜充, 中別府雄作, 葛西宏. (1999, 12/7-12/10).
ヒト MTH1 による 2 - OH-dATP の分解.
第 2 2 回日本分子生物学会, 福岡 .
13. 西岡智子, 作見邦彦, 中別府雄作. (1999, 12/7-12/10) .
FosB による細胞分化の誘導 .
第 2 2 回日本分子生物学会, 福岡 .
14. 田原一樹, 富永洋平, 中別府雄作. (1999, 12/7-12/10) .
FosB による遅延型アポトーシスの誘導 .
第 2 2 回日本分子生物学会, 福岡 .
15. 末松佐知子, 中別府雄作, 渡邊武. (1999, 12/7-12/10) .
B 細胞の抗原受容体を介するシグナル伝達と fosB 遺伝子の発現 .
第 2 2 回日本分子生物学会, 福岡 .
16. Yusaku Nakabeppu . (2000, 2/27-3/2).
Structural Analysis of Human MTH1 revealed that Biological Significance of
an Oxidized Form of Adenine, 2-Hydroxyadenine.
Gordon Research Conference on Mutagenesis and Carcinogenesis, Ventura,
California, USA.
17. Y. Nakabeppu, T. Nishioka and K. Sakumi. (2000, 3/3-3/5).
FosB and FosB encoded by alternatively spliced *fosB* mRNAs initiate cell
differentiation.
10th Annual Winternational Symposium on GENES AND DEVELOPMENT
(Canadian Society of Biochemistry and Molecular & Cellular Biology), Banff,
Alberta, CANADA.
18. Yusaku Nakabeppu. (2000, 3/10-13).
Regulation of Intracellular Localization of Human MTH1, OGG1 and MYH
Proteins for Repair of Oxidative DNA Damages. DNA Base Excision Repair
Workshop, 2000, Galveston, TX, USA.