

研究室名
<b>16-3-1 機能生物化学研究室 (タンパク質)</b>
最近の研究課題とその取り組みの概要
<p>当研究班では、環境中の生物から精製した天然タンパク質や遺伝子工学により合成した組換えタンパク質を化学の力で解析し、生命のしくみをしらべます。また、様々な機能を人工的に加えることで新しいタンパク質を作り出すこともあります。生命現象の素朴な疑問を自分たちが発見したタンパク質の機能を明らかにすることで探求し、さらにその機能性タンパク質・ペプチドの応用への展開を行っています。</p> <p>キーワード：環境因子、生体防御、タンパク質合成、突然変異、毒素</p>
研究室の構成員
倉岡功 (教授)・博士 (医学)、塩井(青木)成留実 (助教)・博士(理学)
2018 年度の大学院生および卒論生の人数と研究テーマ
<p>4 年次生：5 名</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ アセトアルデヒドによる DNA 損傷の解析</li> <li>・ T7 エンドヌクレアーゼ I の単離とその機能解析</li> <li>・ ミスマッチ認識切断タンパク質の機能解析</li> <li>・ ヘビ毒素に対する阻害ペプチドの構築と評価</li> <li>・ ヘビ毒核酸分解酵素の精製と基質特異性</li> </ul>
教員の担当科目
<p>倉岡 功：</p> <p>(学部) 生化学実験、化学実験、化学 A、生体の化学、生物化学 B、生物化学 C、放射化学実験、機能生物化学講究 I、機能生物化学講究 II、機能生物化学特論 I、機能生物化学特別実験</p> <p>塩井(青木)成留実：</p> <p>(学部) 化学実験、基礎化学実験、基礎生物化学実験、生化学実験</p>
教員の所属学会
<p>倉岡 功：</p> <p>日本分子生物学会、日本環境変異原学会、日本放射線影響学会、日本癌学会、日本生化学会</p> <p>塩井(青木)成留実：</p> <p>日本生化学会、日本蛋白質科学会、毒素シンポジウム学会、日本環境変異原学会、International Society on Toxinology</p>
最近 5 年間の学術論文
<p>倉岡功</p> <p>Yuina Sonohara, Junpei Yamamoto, Kosuke Tohashi, Reine Takatsuka, Tomonari Matsuda, Shigenori Iwai, <b>Isao Kuraoka</b> Acetaldehyde forms covalent GG intrastrand crosslinks in DNA. Sci Rep. 2019 Jan 24;9(1):660. doi: 10.1038/s41598-018-37239-6. PubMed PMID: 30679737; PubMed Central PMCID:</p>

PMC6345987. 査読有

Mika Yukutake, Mika Hayashida, **Narumi Shioi Aoki**, **Isao Kuraoka** Oligo swapping method for in vitro DNA repair substrate containing a single DNA lesion at a specific site. *Genes Environ.* 2018 Nov 12;40:23. doi: 10.1186/s41021-018-0112-5. eCollection 2018. PubMed PMID: 30459925; PubMed Central PMCID: PMC6231255. 査読有

Shunsuke Ito, Miyako Shiraishi, Kazuki Tsuchihashi, Reine Takatsuka, Junpei Yamamoto, **Isao Kuraoka**. Shigenori Iwai Fluorescence detection of DNA mismatch repair in human cells. *Sci Rep.* 2018 Aug 15;8(1):12181. doi: 10.1038/s41598-018-30733-x. PubMed PMID: 30111891; PubMed Central PMCID: PMC6093906. 査読有

Reine Takatsuka, Shinsuke Ito, Shigenori Iwai, **Isao Kuraoka**. An assay to detect DNA-damaging agents that induce nucleotide excision-repairable DNA lesions in living human cells. *Mutat Res.* 2017 Aug;820:1-7. doi: 10.1016/j.mrgentox.2017.05.009. Epub 2017 May 22. PubMed PMID: 28676261. 査読有

倉岡 功 DNA分子の化学構造変化が遺伝情報維持に与える影響を再考する 福岡大学理学集報 48(1) 7 - 12 2018年3月 査読無

Hana Tawarahara, **Isao Kuraoka**, Shigenori Iwai. Facile preparation of a fluorescent probe to detect the cellular ability of nucleotide excision repair. *Anal Biochem.* 2017 Jun 1;526:71-74. doi: 10.1016/j.ab.2017.03.023. Epub 2017 Mar 30. PubMed PMID: 28366639. 査読有

Jung In Kim, Kosuke Tohashi, Iwai Shigenori, **Isao Kuraoka**. Inosine-specific ribonuclease activity of natural variants of human endonuclease V. *FEBS Lett.* 2016 Dec;590(23):4354-4360. doi: 10.1002/1873-3468.12470. Epub 2016 Nov 14. PubMed PMID: 27800608. 査読有

Yamamoto Junpei, Takahata Chiaki, **Isao Kuraoka**, Hirota Kouji, Shigenori Iwai. Chemical Incorporation of Chain-Terminating Nucleoside Analogs as 3'-Blocking DNA Damage and Their Removal by Human ERCC1-XPF Endonuclease. *Molecules.* 2016 Jun 11;21(6). pii: E766. doi: 10.3390/molecules21060766. PubMed PMID: 27294910. 査読有

Yukiko Kametani, Chiaki Takahata, Takashi Narita, Kiyoji Tanaka, Shigenori Iwai, **Isao Kuraoka**. FEN1 participates in repair of the 5'-phosphotyrosyl terminus of DNA single-strand breaks. *Carcinogenesis.* 2016 Jan;37(1):56-62. doi: 10.1093/carcin/bgv159. Epub

2015 Nov 17. PubMed PMID: 26581212. 査読有

Gemma A Barron, Marie Goua, **Isao Kuraoka**, Giovanna Bermano, Shigenori Iwai, Paul Kong Thoo Lin. Bisnaphthalimidopropyl diaminodicyclohexylmethane induces DNA damage and repair instability in triple negative breast cancer cells via p21 expression. *Chem Biol Interact.* 2015 Dec 5;242:307-15. doi: 10.1016/j.cbi.2015.10.017. Epub 2015 Oct 21. PubMed PMID: 26499071. 査読有

**Isao Kuraoka**. Diversity of Endonuclease V: From DNA Repair to RNA Editing. *Biomolecules.* 2015 Sep 24;5(4):2194-206. doi: 10.3390/biom5042194. Review. PubMed PMID: 26404388; PubMed Central PMCID: PMC4693234. 査読有

Chiaki Takahata, Yuji Masuda, Arato Takedachi, Kiyoji Tanaka, Shigenori Iwai, **Isao Kuraoka**. Repair synthesis step involving ERCC1-XPF participates in DNA repair of the Top1-DNA damage complex. *Carcinogenesis.* 2015 Aug;36(8):841-51. doi: 10.1093/carcin/bgv078. Epub 2015 May 29. PubMed PMID: 26025908. 査読有

Ito Shunsuke, **Isao Kuraoka**. Epigenetic modifications in DNA could mimic oxidative DNA damage: A double-edged sword. *DNA Repair (Amst).* 2015 Aug;32:52-7. doi:10.1016/j.dnarep.2015.04.013. Epub 2015 May 1. Review. PubMed PMID: 25956859. 査読有

Sonohara Yuina, Shigenori Iwai, **Isao Kuraoka**. An in vitro method for detecting genetic toxicity based on inhibition of RNA synthesis by DNA lesions. *Genes Environ.* 2015 Aug 1;37:8. doi: 10.1186/s41021-015-0014-8. eCollection 2015. PubMed PMID:27350805; PubMed Central PMCID: PMC4918014. 査読有

Jean-Hugues Guervilly, Arato Takedachi, Valeria Naim, Sarah Scaglione, Charly Chawhan, Yoann Lovera, Emmanuelle Despras, **Isao Kuraoka**, Patricia Kannouche, Filippo Rosselli, Pierre-Henri L. Gaillard. The SLX4 complex is a SUMO E3 ligase that impacts on replication stress outcome and genome stability. *Mol Cell.* 2015 Jan 8;57(1):123-37. doi: 10.1016/j.molcel.2014.11.014. Epub 2014 Dec 18. PubMed PMID: 25533188. 査読有

Yoshihiro Fujikawa, Masanobu Kawanishi, **Isao Kuraoka**, Takashi Yagi . Frequencies of mutagenic translesion DNA synthesis over cisplatin-guanine intra-strand crosslinks in lacZ plasmids propagated in human cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2014 Aug;770:23-8. doi: 10.1016/j.mrgentox.2014.05.006. Epub 2014 May 29. PubMed PMID:25344160. 査読有

Tatsuya Toga, **Isao Kuraoka**, Shun Watanabe, Eiji Nakano, Seiichi Takeuchi, Chikako Nishigori, Kaoru Sugawara, Shigenori Iwai. Fluorescence detection of cellular nucleotide excision repair of damaged

DNA. Sci Rep. 2014 Jul 4;4:5578. doi: 10.1038/srep05578. PubMed PMID: 24993089; PubMed Central PMCID: PMC4081890. 査読有

Toshiriho Shibutani, Shunnsuke Ito, Mariko Toda, Rie Kanao, Leonard B Collins, Marika Shibata, Miho Urabe, Haruhiko Koseki, Yuji Masuda, James A Swenberg, Chikahide Masutani, Fumio Hanaoka, Shigenori Iwai, **Isao Kuraoka**. Guanine-5-carboxylcytosine base pairs mimic mismatches during DNA replication. Sci Rep. 2014 Jun 9;4:5220. doi: 10.1038/srep05220. PubMed PMID: 24910358; PubMed Central PMCID: PMC4048885. 査読有

Yukiko Kametani, Shigenori Iwai, **Isao Kuraoka**. An RNA synthesis inhibition assay for detecting toxic substances using click chemistry. J Toxicol Sci. 2014 Apr;39(2):293-9. PubMed PMID: 24646711. 査読有

塩井（青木）成留実

**Narumi Shioi\***, Takashi Tadokoro, Seiji Shioi, Yaopeng Hu, Hai Li, Yuki Okabe, Haruki Matsubara, Shunsuke Kita, Toyoyuki Ose, Kimiko Kuroki, Katsumi Maenaka\*, Shigeyuki Terada, Crystal structure of complex between venom toxin and serum inhibitor from viperidae snake, *The Journal of Biological Chemistry*, 294(4), 1250–1256, **2019**. 査読有

Tadahiko Seo, Taketo Sakon, Shiori Nakazawa, Asuka Nishioka, Kohei Watanabe, Kaori Matsumoto, Mari Akasaka, **Narumi Shioi**, Hitoshi Sawada and Satohiko Araki, Haemorrhagic snake venom metalloproteases and human ADAMs cleave LRP5/6, which disrupts cell-cell adhesions in vitro and induces haemorrhage in vivo, *The FEBS journal*, June 2017, 284 (11), 1657–1671, doi:10.1111/febs.14066, 査読有

**Narumi Shioi\***, Ayumi Nishijima and Shigeyuki Terada, Flavorase, a novel non-haemorrhagic metalloproteinase in *Protobothrops flavoviridis* venom, is a target molecule of small serum protein-3, *J. Biochem.*, 2015, 158, 37-48, 査読有

**Narumi Shioi**, Masanobu Deshimaru, Shigeyuki Terada, Structural analysis and characterization of new small serum proteins from the serum of a venomous snake (*Gloydius blomhoffii*), *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2014, 78 (3), 410-419, 査読有

#### 最近5年間の学術著書

**塩井 成留実**, 実験医学 2018年11月号、魅惑的な毒をもつ生物研究へのお誘い、羊土社、36(18), 3165–3170, **2018**.

**塩井 成留実**, 七隈の杜 11号、ヘビの毒について、福岡大学, p47–55, **2015**.

**Narumi Shioi(Aoki)**, Yoshitestu Handa, Seijiro Shioi, Shigeyuki Terada, Structural and functional analysis of the endogenous peptide inhibiting snake venom, Peptide Science 2014, 29-32, ISBN 978-4-931541-15-3, 2015, 査読有

Seijiro Shioi\*, **Narumi Shioi(Aoki)**\*, Yuki Okabe, Setsuko Ando, Yoshiharu Karube, Preparation of a radiolabeled cationic peptide using an improved SUMO protein expression system, Peptide Science 2013, 2014, 169-172, ISBN 978-4-931541-14-6, 査読有, \*equal contributors

最近5年間の学術国際会議での発表

倉岡 功:

Yuina Sonohara, Shigenori Iwai, and **Isao Kuraoka**, Acetaldehyde is one of the most potent groups of Toxins 19<sup>th</sup> world Congress of the International Society on Toxinology エレバン 2018年9月

**Kuraoka Isao**, Alternative excision repair model for topoisomerase mediated DNA damage 18th All India Congress of Cytology and Genetics & International Symposium on Translating Genes and Genomes インド 2018年1月

Reina Takatsuka, Shigenori Iwai, Noriko Suematsu, Narumi Shioi and **Isao Kuraoka**, An assay to Detect DNA-Damaging Agents that Induce Nucleotide Excision-Repairable DNA Lesions, THE 12th International conference & 5th ASIAN congress on environmental mutagens 仁川 2017年11月

**Kuraoka Isao**, A study of a novel nucleotide excision-repairable DNA lesion, 6th US-Japan DNA repair meeting サンフランシスコ 2017年5月

**Kuraoka Isao**, Function of Human Endonuclease V: From DNA to RNA The Gordon Research Conference DNA damage, Mutation & Cancer アメリカ 2016年3月

**Kuraoka Isao**, A NER synthesis step involving ERCC1-XPF participates in DNA repair of the TOPI-DNA complex, Structure-Specific Endonucleases in Genome Stability Meeting, チェコ共和国, 2015年11月

**Kuraoka Isao**, A nucleotide excision repair synthesis step involving ERCC1-XPF endonuclease participates in repair of the topoisomerase I-DNA complex, Zing Conferences - Genomic Integrity, オーストラリア 2015年8月

**Kuraoka Isao**, 5-carboxylcytosine · G base pairs are mismatch mimicking-base pairs. 5<sup>th</sup> US-Japan DNA Repair Meeting 徳島 2014年10月

**Kuraoka Isao**, (Talk) FLJ 35220 protein, a human homolog of DNA endonuclease V, is a ribonuclease specific for inosine-containing RNA. International Symposium on XP & Related Diseases 日本 2014 年 3 月

**Kuraoka Isao**, Epigenetic DNA modification 5-carboxylcytosine forms G•T mismatch mimicking-base pairs and induces an apoptosis via MMR 4th Asian Conference on Environmental Mutagens インド 2014 年 12 月

塩井 成留実

**Narumi Aoki-Shioi\***, Yasuyoshi Tanaka, Masanobu Deshimaru, Shigeyuki Terada, Isao Kuraoka, Diversification of a venomous snake genome with accelerated evolution, the 18th All India Congress of Cytology and Genetic, 2018 年 1 月.

**Narumi Aoki-Shioi\***, Yasuyoshi Tanaka, Masanobu Deshimaru, Isao Kuraoka, R Manjunatha Kini, Why are venomous snakes not killed by their own venom? Evolution and molecular mechanisms of endogenous resistance system in the blood of venomous snake, Gordon research conference, Venom Evolution Function and Biomedical Application, 2018 年 8 月

Ayaka Ogura, Yoshifumi Zaito<sup>1</sup>, Makoto Kato, Toru Hirano, Isao Kuraoka, R. Manjunatha Kini, **Narumi Aoki-Shioi\***, Therapeutic potential of an endogenous inhibitor of hemorrhage induced by snake venom metalloproteinase, Nextgen Genomic, Biology, Bioinformatics and Technologies Conference 2018, 2018 年 9 月

Ayaka Ogura, Yoshifumi Zaito, Keizo Hiraishi, Isao Kuraoka, R. Manjunatha Kini, **Narumi Aoki-Shioi\***, Rational design and development of anti-venom drugs for snakebites based on the endogenous inhibitors from Japanese Viper, The EU Congress of International Society on Toxinology 2018, 2018 年 9 月

**Narumi Aoki-Shioi\***, Analysis of Interaction between Novel Peptides from Venomous Snake Serum and Viper Toxins, BIT's 10 th Anniversary of Protein and Peptide Conference, 2017 年 9 月

Yukiko Suematsu, Mika Yukutake, **Narumi Shioi**, Isao Kuraoka\*, New assay to detect DNA-damaging agents in water pollution using DNA enzyme functions, 5th International Symposium & Exhibition on Aqua Science and Water Resources (ISASWR'17), 2017 年 8 月

**Narumi Aoki-Shioi\***, Takashi Tadokoro, Yaopeng Hu, Lin Hai Kurahara, Keizo Hiraishi, Katsumi Maenaka, Specificity of endogenous inhibitor for the neurotoxin based the interaction and structure analysis in the venomous snake, The International Society on Toxinology 2017. Alemania, 24-28

October. 2017

**Narumi shioi Aoki**, The Positive Mutations for Accelerated Evolution in the Venomous Snake Proteins, THE 12th International conference & 5th ASIAN congress on environmental mutagens (Songdo Convensia, Incheon, Korea), 12-16th November 2017

• Reina Takatsuka, Shigenori Iwai, Noriko Suematsu, **Narumi Shioi** and **Isao Kuraoka**, An assay to Detect DNA-Damaging Agents that Induce Nucleotide Excision-Repairable DNA Lesions, THE 12th International conference & 5th ASIAN congress on environmental mutagens (Songdo Convensia, Incheon, Korea), 12-16th November 2017

**Narumi Shioi Aoki**, Haruna Sato, Tathuya Abe, Yoshitetsu Handa and Shigeyuki Terada, Analysis of interaction between novel peptides from venomous snake serum and Viper toxins. BIT's 10th Anniversary of Protein\_Peptide Conference PepCon, 22-24th March 2017

**Narumi Aoki-Shioi\***, Takashi Tadokoro, Yaopeng Hu, Lin Hai Kurahara, Keizo Hiraishi, Katsumi Maenaka, Specificity of endogenous inhibitor for the neurotoxin based on the interaction and structure analysis in the venomous snake, 19th World Congress of the International Society on Toxinology, 2017年9月

**Narumi Shioi(Aoki)**, Yoshitetsu Handa; Haruna Sato, Sho Iwasaki, Shigeyuki Terada, Functional analysis of the endogenous inhibitors, Small Serum Proteins, from serum of Japanese vipers, International Society on Toxinology, 2016\_12th Pan-American international society on toxinology, 17-23th September 2016

#### 最近5年間の代表者としての学外資金導入実績

倉岡 功 :

・平成30年度～平成28年度 文部科学省 基盤研究 (B)

「転写と共役した DNA 鎖切断修復機構の解明」

代表 : 倉岡 功 13,130 千円

・平成28年度～平成27年度 公益財団 コスメトロジー研究振興財団

「化学物質の新規リスク評価のためのライブシングルセル解析手法の開発」

代表 : 倉岡 功 500 千円

・平成27年度～平成26年度 文部科学省 挑戦的萌芽研究

「i-RNA 切断酵素によるイノシン化 RNA の分子制御機構の解析」

代表 : 倉岡 功 4,030 千円

・平成27年度～平成25年度 文部科学省 基盤研究 (B)

「トポイソメラーゼ阻害剤により生じた DNA 損傷の修復機構の解明」

代表 : 倉岡 功 13,130 千円

塩井(青木) 成留実 :

・ 2018-2020年 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)

「有毒生物研究を加速する国際的な環境の設備とプラットフォーム構築」

国際共同研究加速基金 (国際共同研究強化 17KK0179)

代表 : 塩井 成留実 14,430 千円

・ 平成 30 年度～平成 29 年度 科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)

若手 B (課題番号 16K18880)

「毒へび神経毒を標的とした咬傷治療薬創製の基盤研究」

代表 : 塩井 成留実 3900 千円

・ 平成 31 年度～平成 27 年度 内藤記念科学振興財団 2015 年度内藤記念女性研究者研究助成

「毒へび血液蛋白質群の毒素阻害機構の解明」

代表 : 塩井 成留実 6000 千円 (2000 千円/年×3 年)

・ 平成 28 年度 文部科学省ナノテクプラットフォーム事業平成 28 年度試行的利用課題 (A-16-KU-0142)

「出血性へび毒金属プロテアーゼの血小板に対する作用機序の解明とその阻害剤の構築」

代表 : 塩井 成留実 150 千円

#### 最近 5 年間の代表者としての学内資金導入実績

倉岡 功

・ 平成 31 年度～平成 30 年度 総合科学研究チーム

「DNA 修復機構の一分子レベル解析」 (課題番号 181031)

代表 : 倉岡 功 3000 千円 (1500 千円/年×2 年)

塩井 成留実

・ 平成 31 年度～平成 30 年度 総合科学研究チーム

分担 : 塩井 成留実 3000 千円 (1500 千円/年×2 年)

(代表 : 武藤 梨沙、分担 : 村木 則文)

・ 平成 31 年度～平成 29 年度 推奨研究プロジェクト (一般) (若手)

イオンチャネル機能解析チーム

代表 : 塩井 成留実 2250 千円 (750 千円/年×3 年)

分担者 : 倉原 琳、胡 耀鵬

・ 平成 26 年度～平成 25 年度 総合科学研究チーム

「蛇毒に対する抗毒素薬のリード化合物についての研究 (課題番号 131042)

代表 : 塩井 成留実 3000 千円 (1500 千円/年×2 年)

(分担者 : 九州大学薬学部田畑香織、福岡大学医学部倉原琳)

#### 最近 5 年間の学会等学術団体における役職など

倉岡 功 :

日本環境変異原学会 理事 (2016~2017 年)

日本環境変異原学会 評議員 (2013~2018 年)

塩井(青木)成留実 :

毒素シンポジウム学会運営委員(2012~2014 年)

平成 24 年日本生化学会九州支部実行委員



最近5年間の一般向け論文と著書、行政報告書など

倉岡 功：

- ・化学賞 DNA 修復機構の発見：遺伝情報を安定に維持するためのしくみ (2015 年ノーベル賞を読み解く) 化学 = Chemistry 70(12) 12-17 2015 年 12 月
- ・修復機能の多様化 生産と技術 67(4) 81-84 2015 年 10 月
- ・毎日新聞社 2015 年 10 月 8 日掲載 ノーベル賞 欧米 3 氏に化学賞 DNA 修復研究
- ・ライフサイエンス 新着論文レビュー 2015 年 1 月 28 日掲載 SLX4 複合体は SUMO リガーゼであり複製ストレス応答およびゲノム安定性の維持に寄与する
- ・朝日新聞 2014 年 7 月 5 日掲載 皮膚の難病 簡易診断に道
- ・日経バイオテク 2014 年 7 月 5 日掲載 紫外線損傷 DNA のヌクレオチド除去修復能を可視化
- ・朝日新聞 2014 年 7 月 3 日掲載 不正対策 悩む科学誌
- ・朝日新聞 2014 年 6 月 12 日掲載 DNA にスイッチ 「オン」で自らに傷 判明
- ・日経バイオテク 2014 年 6 月 9 日掲載 5caC は DNA 合成反応を阻害して ミスマッチ DNA 修復系を介した細胞死を誘導

塩井成留実：

- ・報告書、2016、2 月  
文部科学省ナノテクプラットフォーム事業平成 28 年度試行的利用課題(A-16-KU-0142)  
「出血性ヘビ毒金属プロテアーゼの血小板に対する作用機序の解明とその阻害剤の構築」
- ・七隈の杜 2015、No.11, p47-55  
「ヘビの毒について ～福大の毒ヘビ女からのメッセージ～」

最近5年間の一般（非学術）集会での発表論文

該当なし

最近年間の学術団体以外の団体での啓蒙活動や社会貢献活動とその役職など

塩井(青木)成留実：やさしい科学技術セミナー(企画・運営の責任者)  
「さあ、一緒に考えよう！迷宮の謎を…なぜ、生物は毒をもつようになったのか？どうして毒をもつ生物は自分の毒がこわくないのか？」、福岡大学商学部棟・図書館棟、2014 年 11 月 8 日

その他特筆事項

倉岡 功：

日本毒性学会 田邊賞 2015 年 6 月

塩井(青木)成留実：

THE 12th International conference & 5th ASIAN congress on environmental mutagens(Songdo Convensia, Incheon, Korea) (BEST PRESENTATION AWARD) 2017 年 11 月

毒素シンポジウム若手奨励賞受賞「毒ヘビの生体防御物質に関する研究」、塩井(青木)成留実 第 59 回トキシシンポジウム、北海道帯広、2012 年 8 月