

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26111007

研究課題名(和文) 活性酸素センサー分子とそのシグナル伝達機構

研究課題名(英文) Signal transduction by redox sensor molecules

研究代表者

三木 裕明(Miki, Hiroaki)

大阪大学・微生物病研究所・教授

研究者番号：80302602

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 77,200,000円

研究成果の概要(和文)：(1) 活性酸素センサー分子PRLの機能解析を行い、その標的分子CNNMとの複合体形成制御の新しい分子機序や、エネルギー代謝調節における役割、血圧調節におけるユニークな働きを発見した。(2) 活性酸素センサーKLHDC10の機能解析を行い、炎症性細胞の細胞死を介して全身炎症に関わることや、その下流で機能するASK1の過酸化脂質蓄積応答性の細胞死、フェロトーシスにおける重要性を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

活性酸素は酸素呼吸に伴って生じる毒物的なものとして認識されてきたが、生物はそれを積極的に利用して生命機能の調節に役立っている。本研究では、この活性酸素に反応して適切な細胞応答を起こすレドックスセンサー分子にフォーカスして解析を進めた。その結果、各レドックスセンサー分子の機能調節の仕組みや、血圧調節・炎症制御などヒト疾患にも密接に関わるマクロな現象との関連も明らかにできた。

研究成果の概要(英文)：(1) We performed functional analyses of PRL, a redox sensor molecule. We found a novel regulatory mechanism of the complex formation with its target molecule CNNM and a unique role in the regulation of energy metabolism and blood pressure. (2) We also performed functional analyses of another redox sensor molecule KLHDC10. We found its involvement in systemic inflammation by promoting cell death and the importance of ASK1, which functions downstream of KLHDC10, in cell death induced by the accumulation of peroxidized lipids, which is called ferroptosis.

研究分野：細胞生物学

キーワード：シグナル伝達 ストレス

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

活性酸素は酸素呼吸に伴って生成する反応性の高い酸素由来物質の総称であり、生体内のさまざまな物質を傷害することが長らく知られてきた。そのためさまざまな疾患や老化などの原因になりうる可能性が古くから指摘されていた。その一方で、活性酸素が生理的な刺激応答性に産生され、セカンドメッセンジャー的に細胞機能を調節する役割を担っていることも次第に明らかになり、それが細菌感染に伴う免疫応答などに重要であることも見つかっており、その生物学的な重要性が明確に認識されるようにもなった。また生理的なリガンド刺激に応答する受容体型チロシンキナーゼなど、いくつかのシグナル伝達系において活性酸素が実際に生成していることや、抗酸化剤の処置によってシグナル伝達を遮断できることも示されるようになった。このようなさまざまな研究成果が明らかになるにつれて、活性酸素のシグナル伝達を仲介する因子としての役割が明確になってきていた。その一方で、活性酸素がどのようにしてシグナル因子として機能するのかについても、その具体的な標的分子の実体がいくつか見つかってきていた。特にチロシンホスファターゼの活性中心システインが活性酸素に敏感に応答して酸化されることや、ジスルフィド結合を還元切断するチオレドキシシンファミリー分子のシステインも同様にシグナル応答性に酸化される事例が報告された。このように、細胞には活性酸素に応答して機能調節され、さらに下流へシグナルを伝達する「活性酸素センサー」と呼ぶ一群の分子の存在が明らかになった。本研究では、特に研究代表者のグループで取り組んできたがん悪性化に関わる分子 PRL と、研究分担者のグループで取り組んできた細胞死を引き起こすキナーゼ ASK1 およびその機能調節分子 KLHDC10-PP5 にフォーカスを絞って、それぞれ活性酸素センサーとしての分子レベルでの機能制御からマクロな生物個体レベルでの生物学的重要性の解析に至る包括的な解析を進めることとしていた。

### 2. 研究の目的

(1) 研究代表者のグループでは大腸がんの転移巣で特異的に高発現し、がん悪性化を促進する分子 phosphatase of regenerating liver (PRL) の機能解析を進めてきた。がんとの密接な関わりが示されているながらその分子機能はまったく不明だったので、細胞内で会合している分子を探索し、進化的に高度に保存された膜タンパク質 cyclin M (CNNM) を見つけた。この CNNM はマグネシウムイオンを細胞外に排出するトランスポーターであり、PRL はそれに結合してマグネシウムイオン排出を阻害していた。PRL は反応性の高いシステイン残基を持ち、それが酸化されて分子内でジスルフィド結合を作ることも見つけていたが、これによって CNNM との結合が可逆的に調節されていた。つまり、PRL は活性酸素応答性に酸化されて CNNM との結合状態がダイナミックに変化し、細胞内のマグネシウムイオン量を調節するレドックセンサーとして機能していることを見つけた。PRL はチロシンホスファターゼドメインを持ち、その中に反応性の高いシステイン残基が存在している。この分子の活性酸素応答の仕組みや、それによって機能制御される CNNM によるマグネシウムイオン調節の重要性、特に遺伝子改変マウスなどを用いた高次レベルでの機能的な重要性を明らかにすることを目的としていた。

(2) 研究分担者のグループではアポトーシスの誘導に関わるキナーゼとしてよく知られる apoptosis signal-regulating kinase (ASK1) の機能解析を進めてきた。ASK1 は活性酸素応答性の細胞死においてドミナントな重要性が示されており、その具体的な分子機構として ASK1 に結合したレドックス応答性タンパク質チオレドキシシンが酸化されて分子内ジスルフィドを形成すると ASK1 から解離し、フリーになった ASK1 が活性化することも明らかにしていた。この ASK1 の上流で機能する分子として kelch domain-containing 10 (KLHDC10)-PP5 が見つかっており、活性酸素応答性の ASK1 活性化に重要であることも示されていたので、その機能調節の仕組みを明らかにすること、また上と同様に遺伝子改変マウスなどを用いて高次レベルでの機能的な重要性を明らかにすることを目的としていた。

### 3. 研究の方法

(1) 研究代表者のグループでは PRL/CNNM に関する機能解析に取り組んだ。培養系の哺乳動物細胞を用いた生化学、細胞生物学解析によって各分子の機能状態を調べたり、CNNM 遺伝子を改変したマウスを作成して個体レベルでの解析、特に血圧調節の解析などを行った。さらに、線虫 *C. elegans* での PRL や CNNM オルソログ遺伝子の変異体を作成して、それらを用いての表現型解析も行った。

(2) 研究分担者のグループでは ASK1 やその機能制御因子 KLHDC10-PP5 に関する機能解析に取り組んだ。培養系の哺乳動物細胞を用いた解析によって各分子の機能状態を調べたり、関連遺伝子を改変したマウスを作成して個体レベルでの炎症状態の解析などを行った。

### 4. 研究成果

(1) CNNM は細胞膜に局在する膜タンパク質だが、極性化した上皮細胞でどこに存在しているかを調べた。その結果、上皮細胞のバソラテラル側の細胞膜に特異的に局在しており、その局在に AP-1 複合体との結合が重要であることも見つけた。上皮細胞内を通過して特定の方向にマグネシウム

イオンを輸送する仕組みを解明することができた。

(2)PRL/CNNM 複合体形成の制御機構について調べたところ、PRL のシステイン残基がリン酸化されており、そのリン酸化によって両者の結合が阻害されることを見つけた。さらに、培養液中のマグネシウムイオンの量変化に応じてリン酸化レベルがダイナミックに変動していることも分かった。細胞の置かれた環境応答性に PRL/CNNM の結合を調節する仕組みとして機能していることが示された。

(3)CNNM ファミリーの中でも CNNM2 の遺伝子ヘテロ欠損マウスで血圧が低下していることを見つけた。CNNM2 は特に腎臓で強く発現していたので Six2 プロモーター誘導性 Cre 発現マウスを利用して腎臓特異的な CNNM2 遺伝子ホモ欠損マウスも作成して、さらに明確な血圧低下を確認した。腎臓でのマグネシウム再吸収と共役した血圧調節機構の存在が明らかとなった。

(4)CNNM2 欠損による血圧低下の仕組みを明らかにするため、遺伝子欠損マウスの腎臓を用いて網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、CNNM と共役してマグネシウム輸送に機能するイオンチャネル TRPM6 の発現量が大きく低下していることを見つけた。この TRPM6 の血圧調節での重要性を調べるため、CNNM2 と同様に腎臓で特異的に TRPM6 を欠損したマウスを作成した。その結果、特に 1 日の中でも活動期の血圧上昇がほとんど見られなくなっていることが明らかとなった。このとき、血圧調節に重要なレニンの分泌が低下していた。

(5)線虫 *C. elegans* で CNNM の変異体の表現型を解析したところ、寿命が短くなっていることを見つけた。この線虫では活性酸素の量が増加しており、抗酸化剤での処置によって寿命を元に戻せることも確認した。哺乳動物系の培養細胞を用いて CNNM をノックダウンしたり、PRL を高発現させることでも活性酸素が増加しており、マグネシウムイオンの蓄積によるミトコンドリアでのエネルギー代謝の異常が原因であることも明らかとなった。

(6)KLHDC10 の遺伝子欠損マウスを作成して解析したところ、TNF $\alpha$  投与による全身炎症モデルで抵抗性を示すことが明らかとなった。その一方でネクロプトーシスには大きな変化は認められず、その下流で機能する炎症性細胞の応答に重要であることが分かった。さらなる解析によって、このマウスではマクロファージ様細胞の細胞死が亢進していることがわかり、このために全身性炎症が抑制されていると考えられた。

(7)KLHDC10-PP5 は ASK1 の上流で機能し、活性酸素応答に重要であることが分かっていたが、新規の ASK1 活性化機構として過酸化脂質が重要であることが明らかとなった。低温ストレスに晒された細胞で過酸化脂質の蓄積が起こり、その結果として起こる細胞死（フェロトーシス）に ASK1 が重要な役割を果たしていた。この過酸化脂質応答性の ASK1 活性化機構は現在のところまだ不明であり、新規のシグナル伝達機構の存在が示唆されている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yoshida A, Funato Y, Miki H	4. 巻 475
2. 論文標題 Phosphatase of regenerating liver maintains cellular magnesium homeostasis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem J.	6. 最初と最後の頁 1129-1139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1042/BCJ20170756	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Funato Y, Furutani K, Kurachi Y, Miki H	4. 巻 596
2. 論文標題 CrossTalk proposal: CNNM proteins are Na <sup>+</sup> /Mg <sup>2+</sup> exchangers playing a central role in transepithelial Mg <sup>2+</sup> (re)absorption	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Physiol.	6. 最初と最後の頁 743-746
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1113/JP275248	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsui Y, Funato Y, Imamura H, Miki H, Mizukami S, Kikuchi K	4. 巻 8
2. 論文標題 Visualization of long-term Mg <sup>2+</sup> dynamics in apoptotic cells using a novel targetable fluorescent probe	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem Sci.	6. 最初と最後の頁 8255-8264
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/C7SC03954A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hattori K, Ishikawa H, Sakauchi C, Takayanagi S, Naguro I, Ichijo H	4. 巻 18
2. 論文標題 Cold stress-induced ferroptosis involves the ASK1-p38 pathway.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EMBO Rep.	6. 最初と最後の頁 2067-2078
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.15252/embr.201744228	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hattori K, Ichijo H	4. 巻 2
2. 論文標題 Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 in Regulated Necrosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Cycle.	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15384101.2017.1397330	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Funato Y, Yamazaki D, Miki H.	4. 巻 35
2. 論文標題 Renal function of cyclin M2 Mg2+ transporter maintains blood pressure.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Hypertens.	6. 最初と最後の頁 585-592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HJH.0000000000001211	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Gulerez I, Funato Y, Wu H, Yang M, Kozlov G, Miki H, Gehring K.	4. 巻 17
2. 論文標題 Phosphocysteine in the PRL-CNNM pathway mediates magnesium homeostasis.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 EMBO Rep.	6. 最初と最後の頁 1890-1900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201643393	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishii T, Funato Y, Hashizume O, Yamazaki D, Hirata Y, Nishiwaki K, Kono N, Arai H, Miki H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Mg2+ Extrusion from Intestinal Epithelia by CNNM Proteins Is Essential for Gonadogenesis via AMPK-TORC1 Signaling in Caenorhabditis elegans.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS Genet.	6. 最初と最後の頁 e1006276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1006276	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki D, Funato Y, Miyata H, Ikawa M, Miki H.	4. 巻 474
2. 論文標題 Complementary role of CNNM2 in sperm motility and Ca(2+) influx during capacitation.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 441-446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2016.05.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamazaki D, Miyata H, Funato Y, Fujihara Y, Ikawa M, Miki H.	4. 巻 129
2. 論文標題 The Mg2+ transporter CNNM4 regulates sperm Ca2+ homeostasis and is essential for reproduction.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Cell Sci.	6. 最初と最後の頁 1940-1949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/jcs.182220	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hattori K, Naguro I, Okabe K, Funatsu T, Furutani S, Takeda K, Ichijo H.	4. 巻 7
2. 論文標題 ASK1 signaling regulates brown and beige adipocyte function.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 11158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms11158	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakauchi C, Wakatsuki H, Ichijo H, Hattori K.	4. 巻 1861
2. 論文標題 Pleiotropic properties of ASK1.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta.	6. 最初と最後の頁 3030-3038
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2016.09.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekine S, Yao A, Hattori K, Sugawara S, Naguro I, Koike M, Uchiyama Y, Takeda K, Ichijo H.	4. 巻 5
2. 論文標題 The Ablation of Mitochondrial Protein Phosphatase Pgam5 Confers Resistance Against Metabolic Stress.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 82-92
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2016.01.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe T, Sekine S, Naguro I, Sekine Y, Ichijo H.	4. 巻 290
2. 論文標題 Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 (ASK1)-p38 Pathway-dependent Cytoplasmic Translocation of the Orphan Nuclear Receptor NR4A2 Is Required for Oxidative Stress-induced Necrosis.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 10791-10803
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M114.623280	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirata Y, Funato Y, Miki H.	4. 巻 455
2. 論文標題 Basolateral sorting of the Mg <sup>2+</sup> transporter CNNM4 requires interaction with AP-1A and AP-1B.	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 184-189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2014.10.138.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Funato Y, Yamazaki D, Mizukami S, Du L, Kikuchi K, Miki H.	4. 巻 124
2. 論文標題 Membrane protein CNNM4-dependent Mg <sup>2+</sup> efflux suppresses tumor progression.	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 J. Clin. Invest.	6. 最初と最後の頁 5398-5410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI76614.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yugi K, Kubota H, Toyoshima Y, Noguchi R, Kawata K, Komori Y, Uda S, Kunida K, Tomizawa Y, Funato Y, Miki H, Matsumoto M, Nakayama KI, Kashikura K, Endo K, Ikeda K, Soga T, Kuroda S.	4. 巻 8
2. 論文標題 Reconstruction of insulin signal flow from phosphoproteome and metabolome data.	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 1171-1183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2014.07.021.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirata Y, Funato Y, Takano Y, Miki H.	4. 巻 289
2. 論文標題 Mg <sup>2+</sup> -dependent interactions of ATP with the cystathionine- $\gamma$ -synthase (CBS) domains of a magnesium transporter.	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 J. Biol. Chem.	6. 最初と最後の頁 14731-14739
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M114.551176.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekine S, Ichijo H.	4. 巻 1850
2. 論文標題 Mitochondrial proteolysis: Its emerging roles in stress responses.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Biochim. Biophys. Acta.	6. 最初と最後の頁 274-280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2014.10.012.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 三木裕明
2. 発表標題 PRL/CNNM複合体によるMg <sup>2+</sup> 排出の調節とPRLのCysリン酸化
3. 学会等名 生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成 シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshida A, Funato Y, Miki H
2. 発表標題 Mg <sup>2+</sup> の不足によるPRLの転写活性化
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yamazaki D, Hasegawa A, Funato Y, Miki H
2. 発表標題 Mg <sup>2+</sup> トランスポーターCNNM4は大腸での発がんを抑制する
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hashizume O, Funato Y, Miki H
2. 発表標題 Mg <sup>2+</sup> トランスポーターCNNM1は線虫でROSレベルと寿命を調節する
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Funato Y, Yoshida A, Yamazaki D, Miki H
2. 発表標題 PRLによる酸性微小環境への適応
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 船戸洋佑, 山崎大輔, 吉田篤, 三木裕明
2. 発表標題 がんの浸潤運動におけるPRLの役割
3. 学会等名 第69回日本細胞生物学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 船戸洋佑, 山崎大輔, 吉田篤, 三木裕明
2. 発表標題 がんの悪性化と酸性環境適応の分子機構
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yosuke Funato, Daisuke Yamazaki, Hiroaki Miki
2. 発表標題 CNNM magnesium transporters in health and disease
3. 学会等名 IUPS 38th world congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hattori K, Wakatsuki H, Ichijo H
2. 発表標題 ASK1 signaling regulates brown adipocyte function
3. 学会等名 Cell Symposia: Exercise Metabolism (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部一輝、一條秀憲
2. 発表標題 褐色脂肪組織におけるASK1シグナルを介したエネルギー代謝制御
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部一輝、名黒功、一條秀憲
2. 発表標題 ネクローシスにおけるASK1シグナル
3. 学会等名 第26回日本Cell Death学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部一輝、一條秀憲
2. 発表標題 低温ストレスはASK1-p38経路を介してフェロトーシス様細胞死を導く
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hattori K, Ichiyo H
2. 発表標題 Cold stress evokes ferroptosis through ASK1-p38 axis
3. 学会等名 Keystone Symposia: Cell Death, Inflammation and Adaptation to Tissue Stress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三木 裕明
2. 発表標題 細胞内マグネシウム調節とがん悪性化
3. 学会等名 第53回日本臨床分子医学会学術集会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 三木 裕明
2. 発表標題 細胞内マグネシウム調節の異常とがん悪性化
3. 学会等名 タイムシグナルと制御シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 船戸 洋佑、山崎 大輔、三木 裕明
2. 発表標題 PRLによるがん悪性化と上皮組織内の細胞間相互作用
3. 学会等名 第68回日本細胞生物学会大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 船戸 洋佑、山崎 大輔、三木 裕明
2. 発表標題 PRLによる細胞内マグネシウムイオン量のレドックス制御
3. 学会等名 第43回日本毒性学会学術年会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 三木 裕明
2. 発表標題 PRLによるがん悪性化とpH依存性の細胞死
3. 学会等名 第25回日本Cell Death学会学術集会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 船戸 洋佑、山崎 大輔、三木 裕明
2. 発表標題 PRLによる細胞内Mg <sup>2+</sup> 量の調節とその破綻によるがん悪性化
3. 学会等名 第89回日本生化学会大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 服部 一輝、名黒 功、一條 秀憲
2. 発表標題 ASK1シグナルは褐色脂肪細胞の成熟化を制御し、個体の代謝に寄与する
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 服部 一輝、一條 秀憲
2. 発表標題 ASK1シグナルは褐色脂肪細胞の成熟化を導く
3. 学会等名 第37回日本肥満学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Hattori K, Wakatsuki H, Naguro I, Ichijo H.
2. 発表標題 ASK1 signaling regulates brown adipocyte maturation.
3. 学会等名 Keystone Symposia (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hattori K, Sakauchi C, Naguro I, Ichijo H.
2. 発表標題 ASK1-p38 axis regulates cold stress-induced cell death.
3. 学会等名 Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 船戸 洋佑、山崎 大輔、三木 裕明
2. 発表標題 マグネシウムイオン輸送のレドックス制御
3. 学会等名 第15回日本蛋白質科学会年会(招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 三木 裕明
2. 発表標題 MgイオントランスポーターCNNM/MagExの分子機能とがん悪性化
3. 学会等名 生理学研究所研究会(招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Yosuke Funato, Daisuke Yamazaki, Hiroaki Miki
2. 発表標題 Redox regulation of magnesium-ion transporter MagEx/CNNM
3. 学会等名 BMB2015 (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 関根 史織、一條 秀憲
2. 発表標題 ミトコンドリアにおけるストレス応答シグナル解析
3. 学会等名 第89回日本薬理学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 関根 史織、一條 秀憲
2. 発表標題 ミトコンドリア内膜局在型プロテインホスファターゼPGAM5の個体レベルでの生理機能解析
3. 学会等名 BMB2015
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 関根史織
2. 発表標題 ミトコンドリア局在ホスファターゼPGAM5欠損マウスの表現型解析
3. 学会等名 Young Mito2015
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Miki H.
2. 発表標題 Mg <sup>2+</sup> efflux by CNNM4 Mediates Intestinal Magnesium Absorption and Suppresses Malignant Progression of Tumors.
3. 学会等名 Ion Channels, transporters, and small molecules as key regulators of homeostatic systems (招待講演)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 山口奈美子、関根悠介、関根史織、一條秀憲
2. 発表標題 ケルヒリピートタンパク質 KLHDC10 の全身炎症反応症候群 (SIRS) における新規機能の解析
3. 学会等名 第 23 回 日本 Cell Death 学会学術集会
4. 発表年 2014年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤澤 貴央 (Fujisawa Takao)  (50636644)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教  (12601)	
研究分担者	服部 一輝 (Hattori Kazuki)  (40708575)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教  (12601)	
研究分担者	関根 史織 (Sekine Shiori)  (70612654)	東京大学・薬学研究科(研究院)・助教  (12601)	