

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07052

研究課題名（和文）新規がん遺伝子候補分子TRB1の新たな発がんメカニズムに基づく抗がん剤の開発基盤

研究課題名（英文）Development of anticancer drugs based on a new oncogenic mechanism of a novel oncogene candidate molecule TRB1

研究代表者

林 秀敏（Hayashi, Hidetoshi）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（薬学）・教授

研究者番号：80198853

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：染色体上で代表的がん遺伝子c-Mycの近傍に存在し、多くのがんで高発現しているTRB1はc-Mycの転写反応を正にも負にも増強し、標的遺伝子の発現を制御した。正の制御の場合、TRB1がc-Mycとそのパートナー分子MAXとの結合を増加させるためと推察される。また、TRB1はc-Mycの発現を、c-MycはTRB1の発現をそれぞれ正に制御するなど、緊密なクロストークが観察された。また、TRB1はスフェア形成能に必要で、がん幹細胞マーカーCD44v8-v10の発現亢進に基づくxCTの安定化とROS除去能の亢進、フェロトーシス抵抗性獲得に寄与し、がん幹細胞の生存維持に寄与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではc-Mycとのポジティブループのパートナー、がん幹細胞の生存維持作用など、TRB1の新たながん遺伝子としての一端が明らかとなった。c-Mycは多くのがんで高発現し、がんの発生や悪性化に大きく寄与することから、有望な治療標的として期待されてきたが、適切なdruggableな構造モチーフがなく、c-Mycを直接標的とする戦略は難航している。今回明らかにしたTRB1-c-MycのポジティブループのTRB1を標的とすれば、c-Mycの機能を強く低減するとともに、がん細胞死を誘導し、まだ有効なc-Mycやがん幹細胞に対する治療薬のない現在、新たな創薬の標的として有望となると考えられる。

研究成果の概要（英文）：TRB1, which is located near the representative oncogene c-Myc on chromosomes and is highly expressed in many cancers, positively and negatively enhanced the transcriptional response of c-Myc and regulated the expression of its target genes. In the case of positive regulation, this is presumably because TRB1 increases the binding of c-Myc to its partner molecule MAX. Close crosstalk was also observed, with TRB1 and c-Myc positively regulating the expression of c-Myc and TRB1, respectively.

It was suggested that TRB1 is required for sphere-forming ability and contributes to the maintenance of cancer stem cell survival by stabilizing xCT and enhancing ROS scavenging ability and acquiring ferotosis resistance based on the increased expression of the cancer stem cell marker CD44v8-v10.

研究分野：生物系薬学

キーワード：TRB1 c-Myc CD44 ROS MAX フェロトーシス 遺伝子増幅 がん幹細胞

1. 研究開始当初の背景

ショウジョウバエの細胞分裂や形態形成への関与が報告された *Tribbles* の哺乳動物のオルソログとしてTRBファミリー分子 (TRB1, TRB2, TRB3) が見出された。近年、これらTRBファミリー分子のヒトがん組織での高発現が報告され、TRB1 は急性骨髄系白血病 (AML) などの血球系腫瘍の他、前立腺がん、乳がんなどでも高発現が示されている。また、TRB1の細胞のがん化との関連性も強く示唆されているが、その詳細な機序は未だ不明な点が多い。最近、AMLにおいて、TRB1がスキヤフォールド分子として、血球分化に必須である転写因子C/EBP α とそのユビキチン化酵素COP1とを結合させ、C/EBP α の分解を促進したり、MEK1/ERKの経路を活性化させたりしていることが明らかにされている。

そこで申請者らは、新たなTRB1のがん化メカニズムを探るべく、代表的ながん抑制遺伝子p53への影響を調べた。転写因子であるp53は、ヒトのがんのおよそ50%で変異が見られるほか、変異がなく正常なタンパクを発現しているにもかかわらず、他のタンパクと結合することによって転写因子としての機能が阻害されているがんも多く見出されている。申請者らは、TRB1はp53と強く結合するとともに脱アセチル化酵素1 (HDAC1) をリクルートすることで、p53の活性化に必要なアセチル化を阻害することで転写活性化能を減弱することを見出した (Miyajima *et al.*, *Biol.Pharm.Bull.*, 2015)。また、別のがん抑制遺伝子であるFoxO1に対する影響も調べ、TRB1がFoxO1と結合し、コアクチベーターでアセチル化酵素の1つ、p300との結合を阻害することで、FoxO1のアセチル化を抑制し、その活性を減弱していることも明らかにした (Tsuzuki *et al.*, *FEBS lett.*, 2019)。

このようにTRB1は複数のがん抑制遺伝子の機能を阻害することで、DNA障害などに対する正常な応答ができず、がん化を促進している可能性を初めて明らかにした。

TRB1はセリン・スレオニンキナーゼと類似した構造を有するものの、キナーゼ活性に必要なATP結合ドメインや触媒モチーフの一部が欠失していることから、キナーゼ活性をもたないpseudokinaseという範疇のタンパクに分類される。ただ、基質結合領域を保持していることから、スキヤフォールドタンパク、アダプタータンパクとして様々なシグナル伝達や転写などの制御を行うことにより存在感を放っている。特に、タンパク分解の促進やシグナルの増強・抑制によって、がん形質に結びつくような制御を選択的に行っている機能が観察され、典型的な「がん遺伝子」としての性質を有する分子と捉えることができる。新たな抗がん剤の標的となる可能性に加え、本来、ショウジョウバエの形態形成などに関与する分子が進化の過程でどのようにしてこのような性質を獲得したのか生物学的な興味を持たれ、TRB1の生理学的な意義についても追究したい。

2. 研究の目的

新たな「がん遺伝子」の候補と考えられるTRB1が、がんの発生、及び悪性化に及ぼす効果とその作用メカニズムを解明し、新規の抗がん剤を開発することを目的としている。

TRB1はその遺伝子を代表的ながん遺伝子であるc-Mycのごく近傍 (8q24) に配座している。この領域は多くのがん種 (AML、前立腺がん、大腸がん、胃がん、卵巣がんなど) でその遺伝子増幅が報告され、腫瘍の形成とその悪性化において重要な役割を果たしていると考えられている。最近、c-MycとTRB1との共増幅も複数のがん種で観察されている。また、申請者らは両者が増殖シグナルによってその発現が同様に亢進するとともに、細胞内で結合していることも明

らかにしている。

さらに、申請者らはTRB1が糖新生のマスターレギュレーターであるFoxO1という転写因子の活性を抑制することを見出している。FoxO1は糖新生の促進のほか、解糖系や脂質代謝などの抑制作用を示すことが知られており、TRB1はFoxO1の抑制を介して、がん化に伴う代謝リプログラミングを引き起こしていることになる。この代謝リプログラミングはc-Mycの示す典型的な作用の1つでもあり、がんの生存に有利となるようTRB1とc-Mycが協調して相乗的に機能している可能性も考えられる。

このように、TRB1とc-Mycが直接的、あるいは間接的なクロストークによる発がんや代謝リプログラミングなどの協調制御メカニズムを検討することには独自性がある。

がん遺伝子c-Mycは多くのがんで高発現、さらには異常な活性化が観察されており、抗がん剤開発の有望な標的として注目されているが、創薬の標的となる有望な構造モチーフを有していないことから治療薬の開発は難航しており、c-Mycの発現阻害剤やヘテロダイマーのパートナーMAXとの結合阻害剤などが探索されているのみである。

最近、TRB1を標的とした阻害剤の開発とがん治療の可能性が報告され、c-Mycの標的ともなりうる新たな抗がん剤の開発が期待される。現在実施している化合物や植物エキスのライブラリーを用いたスクリーニングにより、候補化合物の探索やその機序の解析することは大いに創造性に富んだ研究となる。

3. 研究の方法

本研究では、新規キナーゼ様分子TRB1のがんの発生や悪性化におけるメカニズムを解明するために、次の3つの研究を3年間かけて調べる。

1. TRB1と近接した遺伝子座にあるc-Mycとのクロストーク
2. TRB1 のがん幹細胞維持活性の検討

1. TRB1と近接した遺伝子座にあるc-Mycとのクロストーク

TRB1遺伝子はヒト染色体ではごく近傍にがん遺伝子c-Mycが存在し、この領域は様々ながんで遺伝子増幅が観察され、腫瘍の形成と悪性化の関連が示唆されている。TRB1との共増幅も報告されており、両者が協調的にがんの悪性化を促進している可能性も想定される。さらに、糖や脂質の代謝への作用においても両遺伝子に共通性が見られる。以上のことから、この両者がクロストークし、それぞれの発現や活性をお互いに影響している可能性を探った。

2. TRB1 のがん幹細胞維持活性の検討

申請者らは乳がんを含めた複数のがん細胞株からゲノム編集（CRISPR/Cas9法）により、TRB1 のノックアウトクローンを樹立し、3次元培養によるスフェロイド形成がほとんど見られなくなることを見出した。また、乳がんの幹細胞マーカーであるCD44の発現もTRB1 のノックアウト細胞では激減していることを明らかにしている。以上のことから、TRB1はがん幹細胞の維持に必要な因子の一つである可能性が示唆されることから、このTRB1の作用をさらに詳細に解析するとともに、をさらにそのメカニズムの解明を進める。

4. 研究成果

1. TRB1と近接した遺伝子座にあるc-Mycとのクロストーク

まず、TRB1による*c-Myc*の転写活性制御について解析するために、HepG2細胞に*c-Myc*結合配列を有するレポータープラスミド (6-MycRE-Luc) を用いて、ルシフェラーゼアッセイを行った。すると、*c-Myc*の発現により、レポーター活性が上昇し、*c-Myc*とTRB1の共発現でさらにその活性が増強されることが見出された。この現象は*c-Myc*によって転写誘導される*LSD1* (*lysine specific demethylase 1*) のプロモーターを含んだレポーターアッセイでも同様に認められた。一方、*c-Myc*によって転写抑制される遺伝子*p21/CDKN1A*のプロモーターを含んだレポーターアッセイでは、逆にその抑制がTRB1の存在で増強されることも明らかとなった。以上のことからTRB1は*c-Myc*による転写反応は正にも負にも増強して制御できることが示された。

そこで、TRB1による*c-Myc*の標的遺伝子発現への影響を調べた。ヒト乳がん細胞株MDA-MB-231の*TRB1*をノックダウン (KD) すると、*c-Myc*の標的の一つ、*LSD1*はmRNAおよびタンパクレベルにおいて発現量が減少した。また、*c-Myc*の別の標的遺伝子である*CAD*や*PAICS*も*TRB1*のKDでそのmRNA量の減少が見られた。同様に、*p21/CDKN1A* mRNAの発現をヒト前立腺がん細胞株PC-3で調べたところ、*TRB1*のKDで増加することが明らかとなった。以上の結果からmRNAレベルにおいてもTRB1は*c-Myc*標的遺伝子の発現を正にも負にも増強することが明らかとなった。

このTRB1による*c-Myc*の転写活性化能の制御の機序を探るため、両タンパクの細胞内での相互作用について解析した。ヒト肝がん由来細胞株HepG2にGFP-TRB1とmCherry-*c-Myc*とを強発現させ、蛍光顕微鏡で細胞内の分布を観察した結果、両者は共に局在していることが明らかとなった。次に、アフリカミドリサル腎細胞株COS7に、TRB1と*c-Myc*とを異所的に発現させ、プルダウンアッセイし、ウェスタンブロッティングを行った (IP-Western) と、細胞内での両者の複合体形成が観察された。*c-Myc*のC末端領域 (leucine zipper (LZ) 領域を含む) を欠失させた変異体 (a.a.1-345) *c-Myc*ΔLZとは複合体の形成が見られず、*c-Myc*のC末領域とTRB1は結合していることが示唆された。

さらに、*c-Myc*はそのパートナーであるMAXとヘテロダイマーを形成して転写を正に制御することが明らかにされている。興味深いことに、この*c-Myc*とMAXの結合がTRB1存在下で増強することがわかった。TRB1とMAXとの結合も観察されたことから、TRB1を足場として、*c-Myc*とMAXとが件都合しやすくなった可能性も考えられる。

さらに、TRB1が*c-Myc*自身の発現を制御するか調べるために、MDA-MB-231細胞の*TRB1*をKDしたところ、*c-Myc*のmRNAおよびタンパクの発現低下が認められた。また、PC-3細胞でも*TRB1*をKDする*c-Myc*タンパクの発現は、そしてその標的*p21/CDKN1A*の発現は増強した。この*p21/CDKN1A*タンパクの発現増強は、*c-Myc*の強制発現により減少し、rescueされることがわかった。

逆に、*c-Myc*がTRB1の発現や活性に影響するか調べた。まず、ヒト乳がん細胞株MCF7の*c-Myc*をKDすると、TRB1タンパクの発現低下が認められた。そこで、*TRB1*のプロモーター領域を含むレポーターアッセイを行ったところ、*c-Myc*によりレポーター活性の増強が見られた。また、その作用は*c-Myc*がDNAに結合するために必要なLZ領域を欠損させると消失したことから、*c-Myc*はTRB1プロモーター領域への結合を介して転写誘導することが示唆された。実際、TRB1のプロモーター領域のmyc結合領域を予測する公共データベースを使った解析の結果、*c-Myc*が結合すると推定される配列が少なくとも3ヶ所に検出され、ChIPアッセイでいずれの配列にも*c-Myc*が結合することを確認した。様々な長さのプロモーターの持つレポータープラスミドを作製し、*c-Myc*の応答領域を調べたところ、3ヶ所の推定結合領域の中で、最も転写開

始点に近い領域が重要であることがわかった。

以上の結果から、ヒトでは染色体8q24領域上のごく近傍に位置するc-Myc (8q24.21) とTRB1 (8q24.13) はクロストークしていることが明らかとなり、TRB1はc-Mycそのものの転写を促進するとともに、c-Mycの転写活性化能を正にも負にも増強することが明らかとなった。逆に、c-MycはTRB1の転写を正に制御しており、両者が共増幅しているだけでなく、お互いに活性を増強し合っていることが明らかとなり、この正のフィードバックががん種によっては、がんの発生や進行に深く関わっていることが強く示唆された。

2. TRB1 のがん幹細胞維持活性の検討

ヒト乳がん細胞株のTRB1ノックアウト細胞 (TRB1-KO-MCF7) は2次元の増殖が野生株 (TRB1-WT-MCF7) に比べて低下し、3次元でのスフェア形成能では顕著に低下することを明らかにしている。このような現象はがん幹細胞関連分子のKDでよく見られることから、乳がんの代表的ながん幹細胞マーカーである*CD44* mRNAの発現を調べたところ、TRB1-KO-MCF7細胞では減弱しており、この現象は別の乳がん細胞株である MDA-MB-231細胞や、ヒトメラノーマ細胞株A375やヒト肺がん細胞株H1299の*TRB1*のKDでも観察された。さらに、*CD44*の中でもがん幹細胞で特に発現が高い、*CD44v8-v10*というパリアントの発現もTRB1-KO-MCF7細胞ではmRNA、タンパクレベルで強く減少していることがわかった。この発現低下はTRB1-KO-MCF7細胞にTRB1を強発現することにより、回復することが明らかとなった。*CD44*のプロモーターを含むレポータープラスミドを作製し、レポーターアッセイを行うとTRB1の過剰発現でレポーター活性は増強することが明らかとなった。

*CD44v8-v10*は近年、シスチン・グルタミン酸アンチポーター系 x_c を構成する xCT と特異的に結合し、細胞膜での複合体を安定化させている。これによりシステインが細胞内に供給され、活性酸素種 (ROS)の消去を誘導して、細胞死から回避すると考えられている。そこで、細胞内のROSレベルを調べてみると、TRB1-KO-MCF7では顕著に上昇していることが明らかとなった。また、 x_c 系の複合体はしばしばフェロトーシスという鉄依存性の過酸化脂質産生を介した非アポトーシス性細胞死と関連づけられている。そこで、フェロトーシスの誘導剤erastinを処理したところ、TRB1-KO-MCF7細胞は野生株に比べて顕著な感受性を示し、フェロトーシスの阻害剤であるferrostatin-1やvitamin-Eをさらに添加すると、細胞生存率の回復が認められた。

以上の結果からTRB1の新たながん遺伝子としての性質を明らかにすることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tokugawa Muneshige, Inoue Yasumichi, Ishiuchi Kan'ichiro, Kujirai Chisane, Matsuno Michiyo, Ri Masaki, Itoh Yuka, Miyajima Chiharu, Morishita Daisuke, Ohoka Nobumichi, Iida Shinsuke, Mizukami Hajime, Makino Toshiaki, Hayashi Hidetoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Periplocin and cardiac glycosides suppress the unfolded protein response	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89074-x	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 Nagasaka Mai, Inoue Yasumichi, Yoshida Manaka, Miyajima Chiharu, Morishita Daisuke, Tokugawa Muneshige, Nakamoto Haruna, Sugano Mayumi, Ohoka Nobumichi, Hayashi Hidetoshi	4. 巻 596
2. 論文標題 The deubiquitinating enzyme USP17 regulates c Myc levels and controls cell proliferation and glycolysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 465 ~ 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.14296	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 Chiharu Miyajima, Yuki Kawarada, Yasumichi Inoue, Chiaki Suzuki, Kana Mitamura, Daisuke Morishita, Nobumichi Ohoka, Takeshi Imamura, Hidetoshi Hayashi	4. 巻 9 (1)
2. 論文標題 Transcriptional coactivator TAZ negatively regulates tumor suppressor p53 activity and cellular senescence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells9010171	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 Sakiko Nishikawa, Yasumichi Inoue, Yuka Hori, Chiharu Miyajima, Daisuke Morishita, Nobumichi Ohoka, Shigeaki Hida, Toshiaki Makino, Hidetoshi Hayashi	4. 巻 9 (9)
2. 論文標題 Anti-Inflammatory Activity of Kurarinone Involves Induction of H0-1 via the KEAP1/Nrf2 Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antioxidants (Basel)	6. 最初と最後の頁 842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox9090842	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 Muneshige Tokugawa, Yasumichi Inoue, Kan'ichiro Ishiuchi, Chisane Kujirai, Michiyo Matsuno, Masaki Ri, Yuka Itoh, Chiharu Miyajima, Daisuke Morishita, Nobumichi Ohoka, Shinsuke Iida, Hajime Mizukami, Toshiaki Makino, Hidetoshi Hayashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Periplocin and cardiac glycosides suppress the unfolded protein response	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-89074-x	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 Chiharu Miyajima, Yurika Hayakawa, Yasumichi Inoue*, Mai Nagasaka, Hidetoshi Hayashi	4. 巻 15
2. 論文標題 HMG-CoA Reductase Inhibitor Statins Activate the Transcriptional Activity of p53 by Regulating the Expression of TAZ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 1015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph15081015	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 Kohki Toriuchi, Toshie Kihara, Hiromasa Aoki, Hiroki Kakita, Satoru Takeshita, Hiroko Ueda, Yasumichi Inoue, Hidetoshi Hayashi, Yohei Shimono, Yasumasa Yamada, Mineyoshi Aoyama	4. 巻 24
2. 論文標題 Monocyte-Derived miRNA-1914-5p Attenuates IL-1 β -Induced Monocyte Adhesion and Transmigration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24032829	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 Yuri Tozaki, Hiromasa Aoki, Rina Kato, Kohki Toriuchi, Saki Arame, Yasumichi Inoue, Hidetoshi Hayashi, Eiji Kubota, Hiromi Kataoka, Mineyoshi Aoyama	4. 巻 15
2. 論文標題 The Combination of ATM and Chk1 Inhibitors Induces Synthetic Lethality in Colorectal Cancer Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers15030735	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 Mai Nagasaka, Chiharu Miyajima, Hiromasa Aoki, Mineyoshi Aoyama, Daisuke Morishita, Yasumichi Inoue, Daisuke Morishita, Hidetoshi Hayashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Insights into Regulators of p53 Acetylation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3825
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11233825	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 -

[学会発表] 計39件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 安達晴喜, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 脱ユビキチン化による転写抑制因子BCL6タンパクの発現制御
3. 学会等名 第85回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 鯨井千実, 徳川宗成, 井上靖道, 石内勲一郎, 松野倫代, 李 政樹, 伊藤友香, 宮嶋ちはる, 飯田真介, 水上 元, 牧野利明, 林 秀敏
2. 発表標題 強心配糖体periplocinは小胞体ストレス応答を抑制する
3. 学会等名 第85回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 中垣春奈, 渡辺 信, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 USP7はTwistの脱ユビキチン化酵素としてがんの浸潤に寄与する
3. 学会等名 第85回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2021年~2022年

1. 発表者名 中本遥菜, 佐藤晃一, 田中仁美, 吉田真南香, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素USP28はEMT関連転写因子Snailを安定化してがん細胞の浸潤を促進する
3. 学会等名 第85回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 徳川宗成, 西川佐紀子, 伊藤友香, 井上靖道, 中島健一, 堀 優華, 宮嶋ちはる, 井上 誠, 水上 元, 牧野利明, 林 秀敏
2. 発表標題 苦参由来成分kurarinoneは統合的ストレス応答PERK-ATF4経路を活性化しがん細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 第85回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 鈴木祐陽, 都築香里, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 がん原遺伝子c-Mycによるがん悪性化作用におけるTRB1の役割
3. 学会等名 第85回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 松野文香, 長坂天斗, 住井祐司, 香川 巧, 三村英之, 林 秀敏, 柴田哲男
2. 発表標題 TFEDMAを用いた脱炭素的フッ素化によるMBH-フロリドの効率的な合成法の開発
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海部総会・大会2021
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Hidetoshi Hayashi, Yasumichi Inoue, Shinsuke Iida, Masaki Ri, Nobumichi Ohoka
2. 発表標題 Periplocin and cardiac glycosides suppress the unfolded protein response.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 安達晴喜, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 脱ユビキチン化による転写抑制因子BCL6タンパクの発現制御
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海部支部 合同学術大会2021.
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 中本遥菜, 佐藤晃一, 田中仁美, 吉田真南香, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林秀敏
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素USP28はEMT関連転写因子Snai1を安定化してがん細胞の浸潤を促進する
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海部支部 合同学術大会2021
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 徳川宗成, 西川佐紀子, 伊藤友香, 井上靖道, 中島健一, 堀 優華, 宮嶋ちはる, 井上 誠, 水上元, 牧野利明, 林 秀敏
2. 発表標題 苦参由来成分kurarinoneは統合的ストレス応答PERK-ATF4経路を活性化しがん細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海部支部 合同学術大会2021
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 鯨井千実, 徳川宗成, 井上靖道, 石内勘一郎, 松野倫代, 李 政樹, 伊藤友香, 宮嶋ちはる, 飯田真介, 水上 元, 牧野利明, 林 秀敏
2. 発表標題 強心配糖体periplocinは小胞体ストレス応答を抑制する
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海部支部 合同学術大会2021
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 西川佐紀子, 井上靖道, 堀 優華, 宮嶋ちはる, 森下大輔, 大岡伸通, 肥田重明, 牧野利明, 林 秀敏
2. 発表標題 KurarinoneのKEAP1/Nrf2経路を介したH0-1誘導による抗炎症作用
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 徳川宗成, 井上靖道, 石内勘一郎, 鯨井千実, 松野倫代, 李 政樹, 伊藤友香, 宮嶋ちはる, 森下大輔, 大岡伸通, 飯田真介, 水上 元, 牧野利明, 林 秀敏
2. 発表標題 ペリプロシン及び強心配糖体は小胞体ストレス応答を抑制する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 宮嶋ちはる, 川原田祐貴, 井上靖道, 鈴木千晶, 三田村佳奈, 林 秀敏
2. 発表標題 転写共役因子TAZによるがん抑制遺伝子p53の活性抑制を介した細胞老化制御機構の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 長坂真衣, 吉田真南香, 菅野真由美, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素USP17はがん遺伝子産物c-Mycの安定化を介して細胞増殖と解糖系を亢進する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 徳川宗成, 井上靖道, 石内勘一郎, 鯨井千実, 松野倫代, 李 政樹, 伊藤友香, 宮嶋ちはる, 森下大輔, 大岡伸通, 飯田真介, 水上 元、牧野利明、林 秀敏
2. 発表標題 ペリプロシン及び強心配糖体は小胞体ストレス応答を抑制する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 梅澤直樹, 加藤舞子, 井上靖道, 久松洋介, 林 秀敏, 樋口恒彦
2. 発表標題 一時的環状化を用いた、細胞内で作用するp53/MDM2阻害ペプチドの開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 徳川宗成, 伊藤友香, 石内勘一郎, 牧野利明, 松野倫代, 水上 元, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 天然生理活性成分による小胞体ストレス応答の制御機序解明
3. 学会等名 第84回日本生化学会中部支部例会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柏原翔陽, 住田丈典, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林秀敏
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素 USP17 による脂質代謝関連転写因子 SREBP タンパク制御機構の解析
3. 学会等名 第19回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフィォラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中本遥菜, 佐藤晃一, 田中仁美, 吉田真南香, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素USP28はEMT関連転写因子Snai1を安定化してがん細胞の浸潤を促進する
3. 学会等名 フォーラム2020: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中本遥菜, 佐藤晃一, 田中仁美, 吉田真南香, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素USP28はEMT関連転写因子Snai1を安定化してがん細胞の浸潤を促進する
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳川宗成, 西川佐紀子, 伊藤友香, 井上靖道, 中島健一, 堀 優華, 宮嶋ちはる, 井上 誠, 水上 元, 牧野利明, 林 秀敏
2. 発表標題 苦参由来成分kurarinoneは統合的ストレス応答PERK-ATF4経路を活性化しがん細胞の増殖を抑制する
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上靖道, 住田丈典, 柏原翔陽, 宮嶋ちはる, 林 秀敏
2. 発表標題 脂質代謝関連転写因子SREBP1の脱ユビキチン化によるがん悪性化制御
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長坂天斗, 松野文香, 住井祐司, 香川 巧, 林 秀敏, 柴田哲男
2. 発表標題 TFEDMAを用いたデオキシフッ素化によるMBHフロリドの合成
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長坂真衣, 吉田真南香, 菅野真由美, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素USP17はがん遺伝子産物c-Mycの安定化を介して細胞増殖と解糖系を亢進する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 徳川宗成, 井上靖道, 石内勘一郎, 鯨井千実, 松野倫代, 李 政樹, 伊藤友香, 宮嶋ちはる, 森下大輔, 大岡伸通, 飯田真介, 水上 元、牧野利明、林 秀敏
2. 発表標題 ペリプロシン及び強心配糖体は小胞体ストレス応答を抑制する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 梅澤直樹, 加藤舞子, 井上靖道, 久松洋介, 林 秀敏, 樋口恒彦
2. 発表標題 一時的環状化を用いた、細胞内で作用するp53/MDM2阻害ペプチドの開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 鈴木祐陽, 宮嶋ちはる, 都築香里, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 がん遺伝子c-Mycによるがん悪性化作用におけるTRB1の役割
3. 学会等名 第68回日本薬学会東海部総会・大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中垣春奈, 渡辺信, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 USP7はTwistの脱ユビキチン化酵素としてがんの浸潤に寄与する
3. 学会等名 第68回日本薬学会東海部総会・大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長坂真衣, 吉田真南香, 菅野真由美, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素USP17はがん遺伝子産物c-Mycの安定化を介して細胞増殖と解糖系を亢進する
3. 学会等名 第21回・次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフィォーラム2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasumichi Inoue, Hidetoshi Hayashi
2. 発表標題 The deubiquitinating enzyme USP17 regulates c-Myc levels and controls cell proliferation and glycolysis
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鈴木祐陽, 宮嶋ちはる, 都築香里, 長坂真衣, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 がん原遺伝子c-MycとTRB1のクロストークによるがん悪性化機構の解明
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海部支部 合同学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中垣春奈, 渡辺 信, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素USP7によるTwistの安定化を介したがん細胞の運動能制御
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海部支部 合同学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鯨井千実, 徳川宗成, 井上靖道, 石内勲一郎, 宮嶋ちはる, 牧野利明, 林 秀敏
2. 発表標題 強心配糖体periplocinによるc-MycとMCL-1発現制御を介した抗腫瘍作用の解析
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海部支部 合同学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安達晴喜, 宮嶋ちはる, 早川由璃香, 川原田祐貴, 鈴木千晶, 三田村佳奈, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 転写共役因子TAZによるがん抑制遺伝子p53の活性抑制は細胞老化を制御する
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海部支部 合同学術大会2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 安達晴喜, 宮嶋ちはる, 川原田祐貴, 鈴木千晶, 三田村佳奈, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 転写共役因子TAZによるがん抑制遺伝子p53の活性抑制は細胞老化を制御する
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鯨井千実, 徳川宗成, 井上靖道, 石内勘一郎, 松野倫代, 李 政樹, 宮嶋ちはる, 飯田真介, 水上 元, 牧野利明, 林 秀敏
2. 発表標題 強心配糖体periplocinは多発性骨髄腫において小胞体ストレス応答を抑制し、抗がん活性を示す
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長坂真衣, 吉田真南香, 菅野真由美, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏
2. 発表標題 脱ユビキチン化酵素USP17はがん遺伝子産物c-Mycの安定化を介して細胞増殖と解糖系を亢進する
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------