

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：34504

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07136

研究課題名(和文) がん化抑制に重要なRBの制御を外れたE2F1活性の制御メカニズムの解明

研究課題名(英文) Regulatory mechanism of deregulated E2F1 activity, which is crucial for tumor suppression

研究代表者

大谷 清(Ohtani, Kiyoshi)

関西学院大学・生命環境学部・教授

研究者番号：30201974

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：転写因子E2F1は、がん抑制因子RBの標的である。RBが機能欠損に陥った際に、がん抑制遺伝子を活性化し、E2F1の活性の制御機構を解析し、以下を明らかにした。E2F1のN末端領域に新たな転写活性化領域が存在し、基本転写因子GTF2H2と相互作用して、がん抑制遺伝子の活性化に貢献する。DDX5とWDR1が、がん化抑制に働くE2F1活性を増強する。E2F1は、p53に依存せずに細胞死を誘導出来、DDX5がそれを増強する。サイクリンD1とRelAががん化抑制に働くE2F1活性を抑制する。がん細胞株においてサイクリンD1またはRelAをノックダウンすると、がん化抑制に働くE2F1活性が増強する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全てのがんにおいて、二大がん抑制因子RBとp53の機能が障害されている。その結果、がん抑制遺伝子を活性化し、E2F1活性は、がん細胞特異的に存在する。そのE2F1活性の制御機構の一端が明らかとなった意義は大きい。E2F1はp53に依存せずに細胞死を誘導出来ること、また、がん細胞においてがん抑制遺伝子を活性化し、E2F1活性が、サイクリンD1やRelAによって抑制されていることは、その抑制を解除することによってがん細胞にE2F1によるがん化抑制機構を回復させ、がん細胞特異的な新しいがん治療法の開発に役立てられる可能性が示唆される。

研究成果の概要(英文)：The transcription factor E2F1 is the principal target of the tumor suppressor RB. We examined the regulatory mechanism of the transcriptional activity of E2F1, which suppresses tumorigenesis by activating the tumor suppressor genes upon loss of RB function. We found that the N-terminal region of E2F1 has novel transactivation domain, which interacts with general transcription factor GTF2H2, and contributes to activation of the tumor suppressor genes. DDX5 and WDR1 enhanced E2F1 activity to activate the tumor suppressor genes. E2F1 could induce cell death independent of p53 and DDX5 enhanced the activity. In contrast, cyclin D1 and RelA suppressed the E2F1 activity. Knockdown of cyclin D1 or RelA increased tumor suppressor gene expression in cancer cell lines.

研究分野：分子細胞生物学

キーワード：E2F RB p53 ARF DDX5 WDR1 サイクリンD1 RelA

1. 研究開始当初の背景

転写因子 **E2F** は、代表的ながん抑制因子 **RB** の標的であり、細胞増殖とがん化抑制に中心的な役割を果たしている。休止期の細胞では、**E2F** の活性は **RB** が結合することにより抑制されている。細胞が増殖刺激を受けると、**RB** はサイクリン依存性キナーゼによって不活性化されて **E2F** から解離し、**E2F** は活性化される。このように **RB** の制御下で生理的に活性化された **E2F** は、増殖関連遺伝子を活性化し、細胞増殖を促進する (*Nevins et al, J Cell Physiol, 1997*)。一方 **E2F** は、がん性変化による **RB** の機能欠損により **RB** の制御を外れて活性化されると、アポトーシス関連のがん抑制遺伝子 **ARF** を活性化し、**p53** を活性化して細胞死を誘導し、がん化を抑制する (*Bates et al, Nature, 1998*)。我々は、**ARF** 遺伝子は、**RB** の制御を外れて誘導された **E2F** 活性によって特異的に活性化され、増殖刺激で誘導された **E2F** 活性によっては活性化されないことを見出した (*Komori et al, EMBO J, 2005*) (図 1)。**E2F** によるがん抑制遺伝子の活性化には、8 つのファミリーメンバーのうち **E2F1** が主な役割を果たしている (*DeGregori et al, PNAS, 1997*)。したがって、**RB** の機能欠損が生じた際のがん化抑制には、**RB** の制御を外れて活性化された **E2F1** が重要であるが、その活性の制御メカニズムは明らかにされていない。

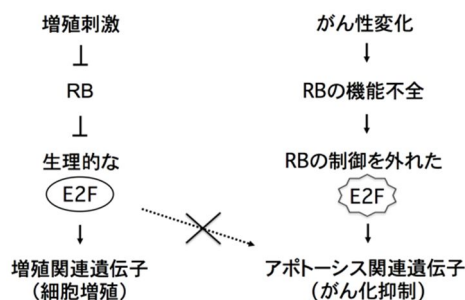


図1. E2Fは細胞増殖と細胞死を仕分ける

E2F によるアポトーシス関連遺伝子の制御機構として、**RB** から遊離した **E2F** の量で説明する「閾値モデル」が提唱されている (*Trimarchi et al, Nat Rev Mol Cell Biol, 2002*)。 **RB** から遊離した **E2F** の量が最初の閾値を超えると増殖関連遺伝子を活性化し、次のより高い閾値を超えるとアポトーシス関連遺伝子も活性化する、というモデルである。我々は、**E2F** によるアポトーシス関連遺伝子の活性化が量の違いによるものか否か、**E2F** のヘテロ二量体パートナーである **DP** をロックダウンして検討した。その結果、**DP** をロックダウンすると、増殖関連遺伝子の発現は抑制されたが、アポトーシス関連遺伝子の発現は抑制されなかった (*Komori et al, Sci Rep, 2018*)。この結果は、**RB** の制御を外れた **E2F1** によるアポトーシス関連遺伝子の活性化は、遊離 **E2F** の量の違いでは説明できないこと、また **ARF** 遺伝子を活性化する **E2F1** 活性は、**DP** に依存しない特異な活性であることを示している。

そこで **E2F1** 活性の制御メカニズムを検討したところ、**E2F1** の DNA 結合領域および転写活性化領域以外の **N** 末端領域を欠失すると、がん抑制遺伝子に対する活性化能が著しく低下することを見出した (図 2)。このことは、**E2F1** の **N** 末端領域が他の因子と相互作用し、転写活性化に貢献している可能性を示唆している。そこで、**Yeast two-hybrid** 法を用いて、**E2F1** の **N** 末端領域と相互作用する因子を検索し、20 個の新規相互作用因子候補を同定した。それらの因子を解析している過程で、**E2F1** の相互作用因子の中に、**E2F1** 活性を増強する因子と抑制する因子が複数存在することを見出した。本研究の主な「問い」は、がん抑制遺伝子活性化における **E2F1** の **N** 末端領域の役割と新規相互作用因子による **E2F1** 活性の制御メカニズムである。

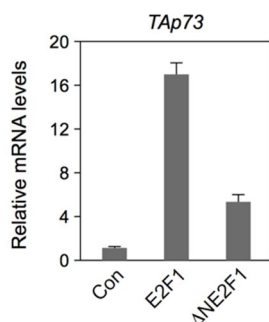


図2. N末端領域の欠失は活性化能を減弱させる

2. 研究の目的

代用的ながん性変化である **RB** の機能不全が生じた際に、**ARF-p53** 経路を活性化してがん化抑制に重要な働きを担う、**RB** の制御を外れた **E2F1** 活性の制御メカニズムを明らかにすること

を目的とする。

3. 研究の方法

1) がん抑制遺伝子活性化における E2F1 の N 末端領域の役割

E2F1 の N 末端領域に新たな転写活性化領域が存在することが示唆されている。また、同定した E2F1 の新規相互作用因子候補の中に、基本転写因子の 1 つである TF2H2 が見出されている。そこで、N 末端領域内の新たな転写活性化領域が TF2H2 と相互作用して機能している可能性を検討する。

2) E2F1 と相互作用する因子による E2F1 活性の増強または抑制メカニズム

E2F1 活性を増強する因子として転写のコアクチベーター DDX5, WDR1, 基本転写因子 TF2H2 が、抑制する因子としてサイクリン D1, 転写因子 NF- κ B (RelA), WDR77 が同定されている。そこでまず、内在性のこれらの因子が E2F1 活性の増強または抑制に関与しているか否かを明らかにする。そのために、これらの因子に対する shRNA の発現ベクターを作成し、これらの因子のノックダウンが E2F1 活性に与える影響を検討する。また、E2F1 活性の増強または抑制のメカニズムを探るために、細胞内のどこで相互作用しているか、免疫蛍光染色法や bimolecular fluorescence complementation (BiFC) 法により検討する。

3) がん細胞における相互作用因子の作用の有無

がん細胞において、上記の因子が RB の制御を外れた E2F1 活性に影響を与えているかどうかを検討する。そのために、これらの因子のノックダウンが制御を外れた E2F1 活性に影響を与えるかどうかを検討する。特に、抑制的に作用している因子のノックダウンにより、E2F 標的のがん抑制遺伝子の発現が増強されるか検討する。

4. 研究成果

1) がん抑制遺伝子活性化における E2F1 の N 末端領域の役割

E2F1 の N 末端領域を欠失させることにより、がん抑制遺伝子プロモーターに対する活性化能が顕著に低下した。しかし、ウエスタンブロットによりタンパク質レベルでの発現量を確認したところ、N 末端領域の欠失によって発現量が顕著に低下していた。そこで、発現ベクターの量を振ることによって、同じ量のタンパク質レベルでの発現が得られる条件を検討した。普遍性を調べる為に、ヒト正常線維芽細胞とヒト骨肉腫細胞株 U-2 OS を用いて解析した。その結果、同じ量の発現レベルにおいても、N 末端領域の欠失によって転写活性化能が有意に低下することが明らかとなった。組換えアデノウイルスベクターを作成し、内在性遺伝子発現に及ぼす影響を検討しても、同様の結果が得られた。従って、E2F1 の N 末端領域が転写活性化に貢献していることが確認された。Gal4 の DNA 結合領域を用いた One-hybrid 法を用いて、Gal4 の DNA 結合領域に E2F1 の N 末端領域を接続することにより、顕著な転写活性化が認められたことから、N 末端領域に新たな転写活性化領域が存在することが明らかとなった。また、E2F1 の新規相互作用因子候補の中に、基本転写因子の 1 つである GTF2H2 が見出されている。そこで、GTF2H2 の cDNA をクローニングし、発現ベクターおよび組換えアデノウイルスベクターを作成し、その関与を検討した。その結果、GTF2H2 の過剰発現は、レポーターアッセイおよび内在性遺伝子発現において、E2F1 によるがん抑制遺伝子の活性化を増強した。また、レポーターアッセイにおける増強は、E2F1 の野生型では認められたが、N 末端領域欠失変異体では認められなかった。このことは、GTF2H2 が E2F1 の N 末端領域と相互作用して機能している可能性を示唆している。そこで、内在性の GTF2H2 が E2F1 によるがん抑制遺伝子の活性化に貢献しているか否か、GTF2H2 に対する shRNA の発現ベクターおよび組換えアデノウイルスベクターを作成し、検討した。shRNA は、オフターゲット効果を否定する為に、2 種類作成した。その結果、GTF2H2 のノックダウンは、E2F1 による内在性遺伝子発現誘導を抑制した。更に、GTF2H2 の過剰発現およびノックダウンは、E2F1 による細胞死誘導を増強および抑制した。以上から、E2F1 の N 末端領域が基本転写因子 GTF2H2 と相互作用することによって、E2F1 によるがん抑制遺伝子の活性化と細胞死誘導に貢献していることが明らかとなった。

2) E2F1 と相互作用する因子による E2F1 活性の増強または抑制メカニズム

a) DEAD/H box 5 (DDX5)

DDX5 は RNA helicase として同定されたが、その後 RNA helicase 活性とは独立して、転写のコアクチベーターとして機能することが報告されている。Yeast two-hybrid 法および E2F1 の共免疫沈降と質量解析において、E2F1 の新規相互作用因子候補として同定されたことから、E2F1 によるがん抑制遺伝子活性化に及ぼす影響を検討した。

DDX5 の発現ベクターおよび組換えアデノウイルスベクターを作成し、ヒト正常線維芽細胞を用いて解析したところ、DDX5 の過剰発現は、レポーターアッセイおよび内在性遺伝子発現において、E2F1 によるがん抑制遺伝子の活性化を増強した。レポーターアッセイにおける増強は、E2F1 の野生型では認められたが、N 末端領域欠失変異体では認められなかった。このことは、DDX5 が E2F1 の N 末端領域と相互作用して機能している可能性を示唆している。そこで、内在性の DDX5 が E2F1 によるがん抑制遺伝子の活性化に貢献しているか否か、DDX5 に対する

shRNA の発現ベクターおよび組換えアデノウイルスベクターを作成し、検討した。shRNA は、オフターゲット効果を否定する為に、2 種類作成した。その結果、DDX5 のノックダウンは、E2F1 による内在性のがん抑制遺伝子発現誘導を抑制した。更に、DDX5 の過剰発現およびノックダウンは、E2F1 による細胞死誘導を増強および抑制した。これらのことから、DDX5 は E2F1 によるがん抑制遺伝子の活性化と細胞死誘導に貢献していることが明らかとなった。

DDX5 は、がん抑制因子 p53 のコアクチベーターとして働くことが報告されている。E2F1 はがん抑制遺伝子 ARF を活性化することによって p53 を活性化する。そこで、E2F1 による細胞死誘導の DDX5 による増強が、E2F1 活性の増強によるものか、あるいは p53 活性の増強によるものかを検討した。その為に、hTERT で不死化したヒト正常線維芽細胞 HFF に p53 の優性抑制型変異体 R175H または R273H を安定導入し、内在性の p53 を不活性化した細胞株を樹立した。P53 が不活性化されていることは、外来性に p53 を導入すると、親および不死化 HFF では標的遺伝子の p53AIP1 が発現誘導されるのに対し、優性抑制型変異体を導入した細胞株では誘導されなくなっていることで確認した。この 2 つの細胞株を用いて、DDX5 が E2F1 による細胞死誘導に及ぼす影響を解析した。その結果、意外なことに、p53 を不活性化した状態でも E2F1 による細胞死誘導が認められた。我々は、RB の制御を外れた E2F1 が特異的に活性化する遺伝子として、TAp73 や BIM など、p53 に依存しないで細胞死を誘導出来る標的を複数報告している。このことは、E2F1 が ARF-p53 経路を介さない経路、TAp73 や BIM などを通して細胞死を誘導している可能性を示唆している。しかし、DDX5 による増強は認められなかった。過剰に発現している p53 優性抑制型変異体に DDX5 が結合してしまい、E2F1 に作用出来なくなっている可能性を考えた。そこで、p53^{-/-}のがん細胞株 Saos-2 と H1299 を用いて同様に検討した。その結果、p53^{-/-}のがん細胞株でも E2F1 の過剰発現はがん抑制遺伝子発現と細胞死を誘導し、DDX5 の過剰発現はそれを増強し、ノックダウンは減弱した。

E2F1 の過剰発現は p53 に依存せずに細胞死を誘導したことから、TAp73 や BIM などの p53 に依存しない経路がその作用を仲介している可能性が考えられる。そこで、BIM のノックダウンが E2F1 による細胞死誘導を抑制するか否か検討した。その結果、p53 優性抑制型変異体を導入した細胞株においても、p53^{-/-}のがん細胞株においても、E2F1 による細胞死誘導が有意に抑制された。これらのことから、E2F1 は p53 に依存せずに細胞死を誘導出来ること、さらに DDX5 がそれを増強することが明らかとなった。

DDX5 と E2F1 の細胞内における相互作用を確認する為に、免疫蛍光染色法を行った。その結果、DDX5 と E2F1 は核内で共同在することが明らかとなった。またクロマチン免疫沈降法において、E2F1 の過剰発現またはアデノウイルス E1a による RB の強制的な不活性化によって生じた、RB の制御を外れた E2F1 のがん抑制遺伝子への特異的な結合に伴って、DDX5 の結合も増強されることが明らかとなった。このことは、E2F1 が DDX5 を標的遺伝子にリクルートしている可能性を示唆している。

以上から、DDX5 は E2F1 の N 末端領域と相互作用することによって、がん抑制遺伝子の活性化に貢献し、p53 に依存しない細胞死誘導に貢献することが明らかとなった。ほぼ全てのがん細胞において、ARF-p53 経路に異常があり、がん細胞は生き延びている。E2F1 と DDX5 が協調して p53 に依存せずに細胞死を誘導出来ることは、今後のがん治療に役立てられる知見と考えられる。

b) WD Repeat Domain 1 (WDR1)

WDR1 は、コフィリンを介してアクチンの脱重合を促進し、細胞遊走に関与することしか報告されていない。過去の文献から WDR1 が核内にも局在することと、E2F1 の相互作用因子候補して同定されたことから、WDR1 が E2F1 によるがん抑制遺伝子の活性化に及ぼす影響を解析した。

WDR1 の発現ベクターおよび組換えアデノウイルスベクターを作成して、ヒト正常線維芽細胞において、WDR1 の過剰発現が E2F1 による標的遺伝子発現に及ぼす影響を検討したところ、レポーターアッセイおよび内在性遺伝子発現において増強が認められた。そこで、内在性の WDR1 が E2F1 によるがん抑制遺伝子の活性化に貢献しているか否か、WDR1 に対する shRNA の発現ベクターおよび組換えアデノウイルスベクターを作成し、検討した。shRNA は、オフターゲット効果を否定する為に、2 種類作成した。その結果、WDR1 のノックダウンは、E2F1 による内在性のがん抑制遺伝子発現誘導を抑制した。更に、WDR1 の過剰発現およびノックダウンは、E2F1 による細胞死誘導を増強および抑制した。以上のことから、アクチンの脱重合に関与することしか報告されていなかった WDR1 に転写制御への関与があることが初めて明らかとなった。また、WDR1 は、RB の制御を外れた E2F1 によるがん抑制遺伝子の活性化と細胞死誘導を増強することが明らかとなった。

興味深いことに、以上の解析をしている際に、E2F1 の過剰発現によって WDR1 の発現が増強される知見が得られた。WDR1 が E2F1 の活性を増強することから、E2F1 による WDR1 の発現増強は、E2F1 活性に正のフィードバックをもたらすことが予想される。そこで、WDR1 遺伝子の発現制御機構を明らかにする為に、WDR1 のプロモーター解析を行った。WDR1 プロモーターをクローニングし、ルシフェラーゼベクターに接続してレポーターアッセイを行った。E2F1 の過剰発現は、WDR1 プロモーターを活性化した。従って、E2F1 による WDR1 の発現増強は少なくとも転写レベルによることが明らかとなった。欠失変異体および点変異体解析に

よって **E2F** 反応性エレメントを同定したところ、**GC** の繰り返し配列から成り、増殖関連遺伝子の典型的な **E2F** 反応性エレメントの配列 **TTTCGCGC** とは **T** の並びが欠けている点で異なっていた。クロマチン免疫沈降法を用いてこのエレメントを含む領域への **E2F1** の結合を調べたところ、増殖刺激によって誘導された生理的な **E2F1** の結合は認められず、**E2F1** の過剰発現およびアデノウイルス **E1a** による強制的な **RB** の不活性化で誘導される、**RB** の制御を外れた **E2F1** が特異的に結合した。以上から、**WDR1** は **RB** の制御を外れた **E2F1** の標的遺伝子であることが明らかとなり、**WDR1** の発現誘導によりがん化抑制に働く **RB** の制御を外れた **E2F1** 活性に正のフィードバックをもたらすと考えられる。

c) サイクリン D1

増殖刺激が過剰発現した **E2F1** (がん抑制遺伝子を活性化する **RB** の制御を外れた **E2F1** 活性を生じる) による細胞死誘導を抑制する報告がある。増殖刺激は一般的に **PI3K** 経路を介してエフェクターの **Akt** が細胞死誘導に関わるタンパク質をリン酸化により不活性化することで細胞死を抑制すると考えられている。増殖刺激が **RB** の制御を外れた **E2F1** の転写活性を抑制する可能性を考え、血清飢餓状態にしたヒト正常線維芽細胞を用いて検討したところ、レポーターアッセイおよび内在性遺伝子発現において、血清刺激による抑制が認められた。増殖刺激による **E2F1** 活性の抑制を仲介する因子の候補として、増殖刺激のセンサーとして働き、細胞増殖を促進する生理的な **E2F** 活性を誘導するサイクリン **D1** を検討した。内在性のサイクリン **D1** の発現を抑制する為に血清飢餓状態でアッセイしたところ、サイクリン **D1** の過剰発現は **E2F1** の過剰発現によるがん抑制遺伝子の発現誘導と細胞死誘導を抑制した。逆に、血清存在下に **shRNA** を用いてサイクリン **D1** の発現をノックダウンすると、**E2F1** の過剰発現によるがん抑制遺伝子の発現誘導と細胞死誘導を増強した。このことは、増殖刺激によって誘導されたサイクリン **D1** が、がん化抑制に働く **RB** の制御を外れた **E2F1** 活性を抑制している可能性を示している。従って、増殖刺激存在下では **E2F1** によるがん化抑制機構がサイクリン **D1** によって抑制されることを示している。そこで、そのメカニズムを解析した。

サイクリン **D1** による **E2F1** 活性の抑制は、**CDK** インヒビター-p16 および p21 存在でも認められた。このことから、サイクリン **D1** は **CDK** に依存せずに **E2F1** 活性を抑制していると考えられた。このことから、サイクリン **D1** が **E2F1** に直接相互作用して抑制する可能性を考えた。そこで、サイクリン **D1** と **E2F1** の相互作用を **BiFC** 法を使って検討した。その結果、意外なことに細胞質において相互作用が認められた。このことから、細胞質に存在するサイクリン **D1** が **E2F1** と結合することによって、核内移行を阻害して **E2F1** の転写活性を抑制している可能性が示唆された。このことを確認する為に、免疫蛍光染色法を用いて検討した。血清非存在下に **E2F1** を過剰発現すると核内に局在した。そこに血清刺激を加えると、サイクリン **D1** と共に細胞質に局在する様になり、サイクリン **D1** を過剰発現しても、サイクリン **D1** と共に細胞質に局在する様になった。逆に、血清存在下においてサイクリン **D1** と共に **E2F1** が細胞質に局在しているところに、サイクリン **D1** をノックダウンすると **E2F1** が核内に局在する様になった。以上から、増殖刺激によって誘導されたサイクリン **D1** が、がん化抑制に働く **RB** の制御を外れた **E2F1** と結合して細胞質に繫留することによって核内移行を阻害し、**E2F1** の転写活性を抑制していることが明らかとなった。

d) NF-κB (RelA)

NF-κB は、細胞生存、免疫応答、細胞増殖に重要な転写因子である。ファミリーメンバーに **RelA**, **RelB**, **c-Rel** が存在する。増殖刺激や生存刺激によって、**RelA** と **c-Rel** は古典経路を介して、**RelB** は非古典経路を介して活性化される。**E2F1** の過剰発現が、主に **NF-κB** によって活性化される **HIV** プロモーターの活性を抑制することから、逆に **NF-κB** が **RB** の制御を外れた **E2F1** 活性を抑制する可能性を考えた。レポーターアッセイで検討したところ、**RelA**, **RelB** 共に **E2F1** によるがん抑制遺伝子プロモーターの活性化を両依存的に抑制した。内在性遺伝子発現で見ても、**RelA** は過剰発現した **E2F1** によるがん抑制遺伝子の活性化を抑制した。従って、**RelA** ががん抑制遺伝子を活性化する **E2F1** 活性を抑制している可能性が強く示唆された。**shRNA** を用いた **RelA** のノックダウンは現在検討中である。また、**RelA** と **E2F1** との相互作用を調べる為の **BiFC** 法に使う組換えアデノウイルスベクターの作成が終了した。

3) がん細胞における相互作用因子の作用の有無

がん細胞において、サイクリン **D1** および **NF-κB (RelA)** が **RB** の制御を外れた **E2F1** 活性を抑制しているかどうかを検討した。種々のがん細胞株において、**shRNA** を用いたサイクリン **D1** および **NF-κB (RelA)** のノックダウンの効果を検討したところ、それぞれのノックダウンが、単一因子のノックダウンであるにも拘わらず、がん抑制遺伝子の発現を増強する結果が得られている。このことは、がん細胞において種々の因子によってがん化抑制に働く **E2F1** 活性が抑制されており、それを解除することによって **p53** 非依存性の細胞死を誘導出来る可能性を示唆している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nakajima Rinka, Deguchi Reika, Komori Hideyuki, Zhao Lin, Zhou Yaxuan, Shirasawa Mashiro, Angelina Arlene, Goto Yasuko, Tohjo Fumiya, Nakahashi Kengo, Nakata Kimi, Iwanaga Ritsuko, Bradford Andrew P., Araki Keigo, Warita Tomoko, Ohtani Kiyoshi	4. 巻 663
2. 論文標題 The TFDP1 gene coding for DP1, the heterodimeric partner of the transcription factor E2F, is a target of deregulated E2F	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 154 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.04.092	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 Zhang Xi, Zhang Mingming, Huang Sijun, Ohtani Kiyoshi, Xu Li, Guo Yi	4. 巻 Volume 18
2. 論文標題 Engineered Polymeric Nanovector for Intracellular Peptide Delivery in Antitumor Therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Nanomedicine	6. 最初と最後の頁 5343 ~ 5363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/IJN.S427536	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 Zhou Yaxuan, Nakajima Rinka, Shirasawa Mashiro, Fikriyanti Mariana, Zhao Lin, Iwanaga Ritsuko, Bradford Andrew P., Kurayoshi Kenta, Araki Keigo, Ohtani Kiyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Expanding Roles of the E2F-RB-p53 Pathway in Tumor Suppression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biology	6. 最初と最後の頁 1511 ~ 1511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biology12121511	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 該当する
1. 著者名 Rinka Nakajima, Lin Zhao, Yaxuan Zhou, Mashiro Shirasawa, Ayato Uchida, Hikaru Murakawa, Mariana Fikriyanti, Ritsuko Iwanaga, Andrew P. Bradford, Keigo Araki, Tomoko Warita and Kiyoshi Ohtani	4. 巻 14
2. 論文標題 Deregulated E2F activity as a cancer-cell specific therapeutic tool	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes14020393	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 該当する

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 周雅軒、大谷清
2. 発表標題 上皮系細胞における転写因子E2Fによるがん抑制遺伝子の特異な制御機構
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上田穂乃佳、大谷清
2. 発表標題 ヒト非小細胞肺癌細胞株においてRNAメチルトランスフェラーゼNSUN5をノックダウンするとがん抑制遺伝子のmRNAが安定化する
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中島梨夏、大谷清
2. 発表標題 転写因子E2Fのヘテロ二量体パートナーであるDP1をコードするTFDP1遺伝子は、制御の外れたE2Fの標的である
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 白澤真白、大谷清
2. 発表標題 RBの制御を外れたE2F1によるWDR1遺伝子の活性化は、E2F1によるがん化抑制機構に正のフィードバックを形成する
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 李岳琪、大谷清
2. 発表標題 RelAは正常細胞においてRBの制御を外れたE2F1活性を抑制する
3. 学会等名 第46回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 周雅軒、中島梨夏、白澤真白、大谷清
2. 発表標題 上皮系細胞における転写因子E2Fによるがん抑制遺伝子の特異な制御機構
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中島梨夏、白澤真白、周雅軒、大谷清
2. 発表標題 正常細胞においてDDX5は、がん抑制遺伝子を活性化するE2F1活性を増強し、p53依存性の細胞死誘導に貢献する
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 白澤真白、中島梨夏、周雅軒、大谷清
2. 発表標題 pRBの制御を外れたE2F1によるWDR1遺伝子の活性化は、E2F1によるがん化抑制機構に正のフィードバックを形成する
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中島梨夏、大谷清
2. 発表標題 サイクリンD1はE2F1の転写活性を抑制することで、E2F1の誘導するアポトーシスを抑制する
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 川崎 友希、割田 友子、大谷 清
2. 発表標題 RelAは、がん細胞株においてRBの制御を外れたE2F活性を抑制している
3. 学会等名 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 増田 仁貴、割田 友子、大谷 清
2. 発表標題 RBの制御を外れたE2F活性を利用したがん細胞検出の試み
3. 学会等名 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村川 ひかる、割田 友子、大谷 清
2. 発表標題 WD Repeat Domain 1 (WDR1) はRBの制御を外れたE2F1活性を増強する
3. 学会等名 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島 梨夏、割田 友子、大谷 清
2. 発表標題 サイクリンD1は、過剰発現されたE2F1を細胞質に捕捉することにより、その活性を抑制する
3. 学会等名 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内田 彪斗、割田 友子、大谷 清
2. 発表標題 がん抑制遺伝子ARFは、複数の非典型的なE2F反応性エレメントを介して、RBの制御を外れたE2F活性に応答する
3. 学会等名 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 毛利 勇登、割田 友子、大谷 清
2. 発表標題 上皮系細胞において、アポトーシス関連のがん抑制遺伝子は、RBの制御を外れたE2Fによって活性化されるが、増殖刺激により生理的に誘導されたE2Fによっては活性化されない
3. 学会等名 日本分子生物学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島 梨夏、大谷 清
2. 発表標題 正常細胞においてDEAD/H box 5 (DDX5) はp53依存的にE2Fによるアポトーシス誘導を増強する
3. 学会等名 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島 梨夏、割田 友子、大谷 清
2. 発表標題 サイクリンD1はRBの制御を外れたE2F1活性を抑制する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 趙 琳、割田 友子、大谷 清
2. 発表標題 転写因子 E2F1のN末端領域には新規転写活性化領域が存在し、基本転写因子GTF2H2と相互作用する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021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
---------	---------