

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23249040

研究課題名(和文)次世代シーケンサーによる老年病の新規ホルモン作用標的の解明と抗加齢医学への応用

研究課題名(英文)Next generation sequencing-based elucidation of novel hormone action targets for geriatric diseases and application for anti-aging medicine

研究代表者

井上 聡 (Inoue, Satoshi)

東京大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号：40251251

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では個体と臓器の老化・老年病におけるホルモンの分子作用メカニズムを、次世代シーケンサーを活用して解明し、新しいシグナル経路とそれらのクロストーク、新規標的因子、共役因子、修飾因子とその役割を明らかにした。特に、アンドロゲン応答性の長鎖非コードRNAであるCTBP1-ASとマイクロRNA、アンドロゲン応答遺伝子APP、アンドロゲン受容体と共役するOct1とCtBP2、エストロゲン応答遺伝子COX7RPとEfp、ビタミンK作用を担うGGCXとSXR等について、その作用メカニズムを解明し、抗加齢医学における予防・診断・治療標的としての役割を示した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we elucidated molecular mechanisms of hormone actions in aging and geriatric diseases at whole body, tissue, and cell levels based on next generation sequencing and revealed novel hormone signaling and cross-talk pathways including the functions of novel target molecules, interacting factors, and modification factors. In particular, we elucidated action mechanisms of androgen-responsive long noncoding RNA CTBP1-AS and microRNAs, an androgen target gene APP, androgen receptor-collaborating factors Oct1 and CtBP2, estrogen target genes COX7RP and Efp, and vitamin K action modulators GGCX and SXR. We also clarified their relevance in the anti-aging medicine as molecular targets for prevention, diagnosis, and therapy of age-related and geriatric diseases.

研究分野：ゲノム医学、内分泌代謝学

キーワード：老化 核内受容体 エストロゲン アンドロゲン ビタミンK 次世代シーケンサー 非コードRNA ゲノムワイド解析

1. 研究開始当初の背景

高齢社会から超高齢社会を迎えようとする我が国、欧米諸国、また高齢化社会に直面する東アジアにおいて、老化、老年病の防止と健やかな加齢が社会的に強く求められ、老化・老年病が進んだ段階で対応するよりも、早い段階からの予防的介入が求められる。そのため今世紀に入って抗加齢医学が大きな期待を寄せられ、脚光を浴びている。その抗加齢医学という新しい学問の発展に向けて、総合的かつ科学的なアプローチで研究を推進することが求められている。

老化と老年病の鍵を握る制御因子として、ステロイドホルモン、特に性ホルモンとその作用が注目される。性ホルモン受容体は個体ならびに、生体の諸臓器の老化を決める大きな因子であり、骨運動器、心血管、脳神経感覚器、内分泌代謝、免疫、皮膚、泌尿生殖系の老化とその病態、診断と予防・治療に深く関わっている。実際に、個体レベルでの老化と老化制御には、女性もしくは男性ホルモンであるエストロゲン、アンドロゲンが重要な役割を担っている。抗加齢医学への応用としてもホルモン補充療法は最も経験が豊富な分野で、科学的根拠が蓄積してきている。臓器の老化に関して、骨、脳、心血管、代謝系の老化にエストロゲンとその受容体(ER)やエストロゲン関連受容体(ERR)、アンドロゲンとその受容体(AR)、またそれに加えて我々はステロイド X 受容体(SXR)の働きに注目している。

老化と老年病における多彩な性ホルモンの作用を知り、その抗老年病、抗加齢作用を明らかにし、臨床へ応用するために、それら受容体の、特異的な、もしくは共通するシグナル経路、標的因子の作用メカニズムを解明することが極めて重要である。

2. 研究の目的

本研究は個体と臓器の老化・老年病における性ホルモンの分子作用メカニズムを、次世代シーケンサーを活用して解明し、新しいシグナル経路とそれらのクロストーク、新規標的因子、共役因子、修飾因子とその役割を明らかにし、臨床応用を目指すものである。基礎医学、臨床医学、生物学の最新且つ独自性の高い手法を活かし、新しい臨床学問領域、抗加齢医学への応用を目指す。

3. 研究の方法

老化と老年病に関わる新規ホルモン受容体標的因子の同定、解析を、次世代シーケンサー技術を活用して発展させ、ホルモン受容体新規シグナル経路とそれらのクロストークを明らかにし、老化、老年病における意義を個体、臓器、細胞レベルで探った。それら、ホルモン受容体シグナル経路、共役因子、標的因子、修飾因子の知見を予防、診断、治療への応用を進めた。ホルモン受容体の分子作用メカニズムを明らかにし、生体と病態におけ

る機能解析により、同定した新しい分子標的の活性制御を行った。

4. 研究成果

本研究では個体と臓器の老化・老年病におけるホルモンの分子作用メカニズムを、次世代シーケンサーを活用して解明し、新しいシグナル経路とそれらのクロストーク、新規標的因子、共役因子、修飾因子とその役割を明らかにし、臨床応用を目指した。

(1) 老化と老年病に関わる新規ホルモン受容体標的因子の同定、解析：老化と老年病に関連する核内受容体標的因子に関して、分子機能解析と生体機能解析を進め、老化と老年病における役割に加えて、老年病治療、抗加齢医療の標的としての意義を明らかにした。次世代シーケンサーを用い、ホルモンシグナルと老化、老年病に関わる長鎖非コード RNA (*EMBO J* 32, 1665-80, 2013)、マイクロ RNA (*Sci Rep* 5, 7641, 2015)、APP (*Cancer Sci* 104, 1532-8, 2013)、TACC2 (*Mol Endocrinol* 26, 748-61, 2012)、ARFGAP3 (*Int J Cancer* 130, 2240-8, 2012)、14-3-3ζ (*Clin Cancer Res* 18, 5617-27, 2012)をはじめとする核内受容体標的因子を同定し、そのエピゲノム作用、シグナル伝達等の新しい機能を解明した。このなかの2標的分子については掲載誌の表紙を飾り、別の2標的分子では掲載誌のニュースとして取り上げられている。これらの標的因子群の探索と同定、増殖・分化とアポトーシス、免疫制御、脳神経機能、内分泌代謝、骨筋肉代謝、心血管機能との関連は、それぞれの経路が老化制御、老年病や抗加齢医学で予防すべき疾患と結びつくものであり、診断治療の新しい標的としての意義を示した。特にアンドロゲン応答性長鎖非コード RNA である *CTBP1-AS* の新規作用経路の発見は高齢者の健康を脅かす前立腺がん等のホルモン依存性の疾患の病態と予防・治療における新しい分子メカニズムを示したもので、知財を確保するとともに新聞等で報道され広く社会に情報を発信した。

(2) ホルモン受容体新規シグナル経路とそのクロストークの解明と老化、老年病における意義：抗加齢、抗老年病作用に関わるホルモン受容体に対する転写活性、作用機序ならびに共役因子との相互作用、蛋白修飾を明らかにした。ホルモンシグナルを協調して調節する *RUNX1* (*Oncotarget* 6, 2263-76, 2015)、*FOXP1* (*Mol Endocrinol* 28, 2012-24, 2014)、*CtBP2* (*Cancer Res* 74, 6542-53, 2014)をはじめとする転写因子と核内受容体の新しい相互作用とその新しい作用メカニズムを、次世代シーケンサーを活用してヒトゲノムレベルで解明した。特に、*Oct1* (*Int J Cancer* 130, 1021-8, 2012)とアンドロゲン受容体の共役作用を発展させて、ポリアミド(*Cancer Sci* 105, 1272-8, 2014)を活用した極めて有望な新しい分子標的治療法の開発につながっている。

(3) 新規ホルモン受容体シグナル経路、標的

因子の機能・ゲノム解析と抗加齢医学への応用：ホルモン受容体関連因子の遺伝子改変動物、骨、血管、脳神経系等の各組織における老化ならびに老年病表現型を明らかにした。特に、エストロゲン作用を媒介する COX7RP (*Nat Commun* 4, 2147, 2013)、ビタミン K 作用を担う GGCX (*PLoS ONE* 9, e88643, 2014; *Biochem Biophys Res Commun* 453, 350-5, 2014; *J Bone Miner Res* (in press))と SXR/PXR (*PLoS ONE* 10, e0119177, 2015)の遺伝子改変動物が老年病に関わる新しいメカニズムを解明し、モデル動物を開発した。さらに、Efp (*Oncogene* (in press))、EBAG9 (*Oncogenesis* 3, e126, 2014)、APP (*Biochem Biophys Res Commun* 452, 828-33, 2014)等、の核内受容体標的因子の新しい機能、特に生体作用と老年病ならびに抗加齢作用における役割を示した。これらは老化制御ならびに抗加齢医学の予防、診断、治療の分子標的としての意義を明らかにするものであり、臨床応用への発展が期待される。なかでも COX7RP の新しい筋肉作用とその分子メカニズムの解明は、サルコペニアなどへの抗加齢作用を知る上でも予防医学・スポーツ医学に関しても大きなインパクトを有し、マラソンランナー型動物として朝日新聞やマスコミでも広く報道された。これらは、国内外の社会的な大きな課題に対する学問上の貢献に加えて、産業上、一般社会へのインパクトが大きい成果である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 57 件)

(原著)

1. Azuma K, Shiba S, Hasegawa T, Ikeda K, Urano T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Amizuka N, Inoue S: Osteoblast-specific γ -glutamyl carboxylase-deficient mice display enhanced bone formation with aberrant mineralization. *J Bone Miner Res* (in press) DOI: 10.1002/jbmr.2463. 査読あり
2. Zhang P, Selabd S, Hammer S, Solozobova V, Yan H, Barte F, Inoue S, Heinrich T, Wittbrodt J, Loosli F, Davidson G, Blattner C: TRIM25 has a dual function in the p53/Mdm2 circuit. *Oncogene* (in press) DOI: 10.1038/onc. 2015.21. 査読あり
3. Urano T, Shiraki M, Sasaki N, Ouchi Y, Inoue S: *SLC25A24* as a novel susceptibility gene for low fat mass in humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab* 100, E655-63, 2015. DOI: 10.1210/jc. 2014- 2829. 査読あり
4. Takayama K, Suzuki T, Tsutsumi S, Fujimura T, Urano T, Takahashi S, Homma Y, Aburatani H, Inoue S: RUNX1, an androgen- and EZH2- regulated gene, has differential roles in AR-dependent and -independent prostate cancer. *Oncotarget* 6, 2263-76, 2015. [http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=2949](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=2949) 査読あり
5. Azuma K, Casey SC, Urano T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Blumberg B, Inoue S: Pregnane X receptor knockout mice display aging-dependent wearing of articular cartilage. *PLoS ONE* 10, e0119177, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0119177. 査読あり
6. Ujihira T, Ikeda K, Suzuki T, Yamaga R, Sato W, Horie-Inoue K, Shigekawa T, Osaki A, Saeki T, Okamoto K, Takeda S, Inoue S: MicroRNA-574-3p, identified by microRNA library-based functional screening, modulates tamoxifen response in breast cancer. *Sci Rep* 5, 7641, 2015. DOI: 10.1038/srep07641. 査読あり
7. Shiba S, Ikeda K, Azuma K, Hasegawa T, Amizuka N, Horie-Inoue K, Inoue S: γ -Glutamyl carboxylase in osteoblasts regulates glucose metabolism in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 453, 350-5, 2014. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.09.091. 査読あり
8. Takayama K, Suzuki T, Tsutsumi S, Fujimura T, Takahashi S, Homma Y, Urano T, Aburatani H, Inoue S: Integrative analysis of FOXPI function reveals a tumor suppressive effect in prostate cancer. *Mol Endocrinol* 28, 2012-24, 2014. DOI: 10.1210/me.2014-1171. 査読あり
9. Takayama K, Suzuki T, Fujimura T, Urano T, Takahashi S, Homma Y, Inoue S: CtBP2 modulates the androgen receptor to promote prostate cancer progression. *Cancer Res* 74, 6542-53, 2014. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1030. 査読あり
10. Miyazaki T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Kondo T, Takahashi S, Inoue S: EBAG9 modulates host immune defense against tumor formation and metastasis by regulating cytotoxic activity of T lymphocytes. *Oncogenesis* 3, e126, 2014. DOI: 10.1038/oncsis.2014.40. 査読あり
11. Miyazaki T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S: Amyloid precursor protein regulates migration and metalloproteinase gene expression in prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 452, 828-33, 2014. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.09.010. 査読あり
12. Maruyama Y, Miyazaki T, Ikeda K, Okumura T, Sato W, Horie-Inoue K, Okamoto K, Takeda S, Inoue S: Short hairpin RNA library-based functional screening identified ribosomal protein L31 that modulates prostate cancer cell growth via p53 pathway. *PLoS ONE* 9: e108743, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0108743. 査読あり
13. Obinata D, Ito Akiko, Fujiwara K, Takayama K, Ashikari D, Murata Y, Yamaguchi K, Urano T, Fujimura T, Fukuda N, Soma M, Watanabe T, Nagase H, Inoue S, Takahashi

- S: Pyrrole- imidazole polyamide targeted to break fusion sites in TMPRSS2 and ERG gene fusion represses prostate tumor growth. *Cancer Sci* 105, 1272-8, 2014. DOI: 10.1111/cas.12493. 査読あり
14. Boele J, Persson H, Shin JW, Ishizu Y, Newie I, Søkilde R, Hawkins SM, Coarfa C, Ikeda K, Takayama K, Horie-Inoue K, Ando Y, Burroughs AM, Sasaki C, Suzuki C, Sakai M, Aoki S, Ogawa A, Hasegawa A, Lizio M, Kaida K, Teusink B, Carninci P, Suzuki H, Inoue S, Gunaratne P, Rovira C, Hayashizaki Y, de Hoon M: PAPD5- mediated 3' adenylation and subsequent degradation of oncomiR miR-21 is disrupted in proliferative disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 11467-72, 2014. DOI: 10.1073/pnas.1317751111. 査読あり
 15. Urano T, Shiraki M, Saito M, Sasaki N, Ouchi Y, Inoue S: Polymorphism of SLC25A32, the folate transporter gene, is associated with plasma folate levels and bone fractures in Japanese postmenopausal women. *Geriatric Gerontol Int* 14, 942-6, 2014. DOI: 10.1111/ggi.12201. 査読あり
 16. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Takayama K, Sugihara T, Obinata D, Yamada Y, Kumagai J, Kume H, Ouchi Y, Inoue S, Homma Y: Expression of androgen and estrogen signaling components and stem cell markers to predict cancer progression and cancer-specific survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 20, 4625-35, 2014. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1105. 査読あり
 17. Sekiyama K, Waragai M, Akatsu H, Sugama S, Takenouchi T, Takamatsu Y, Fujita M, Sekigawa A, Rockenstein E, Inoue S, La Spada A, Masliah E, Hashimoto M: Disease-Modifying Effect of Adiponectin in Model of α -Synucleinopathie. *Ann Clin Transl Neurol* 1, 479-89, 2014. DOI: 10.1002/acn3.77. 査読あり
 18. Urano T, Shiraki M, Sasaki N, Ouchi Y, Inoue S: Large-scale analysis reveals a functional single-nucleotide polymorphism in the 5'-flanking region of PRDM16 gene associated with lean body mass. *Aging Cell* 13, 739-43, 2014. DOI: 10.1111/ acel.12228. 査読あり
 19. Yamaga R, Ikeda K, Boele J, Horie-Inoue K, Takayama K, Urano T, Kaida K, Carninci P, Kawai J, Hayashizaki Y, Ouchi Y, de Hoon M, Inoue S: Systemic identification of estrogen-regulated genes in breast cancer cells through cap analysis of gene expression mapping. *Biochem Biophys Res Commun* 447, 531-6, 2014. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.04.033. 査読あり
 20. Azuma K, Tsukui T, Ikeda K, Shiba S, Nakagawa K, Okano T, Urano T, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Ikawa M, Inoue S: Liver-specific γ -glutamyl carboxylase-1 deficient mice display bleeding diathesis and short life span. *PLoS ONE* 9, e88643, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0088643. 査読あり
 21. Takagi K, Ito S, Miyazaki T, Miki Y, Shibahara Y, Ishida T, Watanabe M, Inoue S, Sasano H, Suzuki T: Amyloid precursor protein (APP) in human breast cancer: an androgen-induced gene associated with cell proliferation. *Cancer Sci* 104, 1532-8, 2013 and *Cover*. DOI: 10.1111/cas.12239. 査読あり
 22. Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Miyazaki T, Horie-Inoue K, Shimizu C, Saji S, Aogi K, Tsuda H, Osaki S, Saeki T, Inoue S: Association of positive EBAG9 immunoreactivity with unfavorable prognosis in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Clin Breast Cancer* 13, 465-70, 2013. DOI: 10.1016/j.clbc.2013.08.015. 査読あり
 23. Ikeda K, Shiba S, Horie-Inoue K, Shimokata K, Inoue S: A stabilizing factor for mitochondrial respiratory supercomplex assembly regulates energy metabolism in muscle. *Nat Commun* 4, 2147, 2013. DOI: 10.1038/ncomms3147. 査読あり
 24. Takayama K, Horie-Inoue K, Katayama S, Suzuki T, Tsutsumi S, Ikeda K, Urano T, Fujimura T, Takagi K, Takahashi S, Homma Y, Ouchi Y, Aburatani H, Hayashizaki Y, Inoue S: Androgen-responsive long noncoding RNA CTBP1-AS promotes prostate cancer. *EMBO J* 32, 1665-80, 2013 and highlighted in "Have you seen?" pp.1653-4. DOI: 10.1038/emboj.2013.99. 査読あり
 25. Hiroi H, Momoeda M, Watanabe T, Ito M, Ikeda K, Tsutsumi R, Hosokawa Y, Koizumi M, Nakazawa F, Osuga Y, Muramatsu M, Taketani Y, Inoue S: Expression and regulation of transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 2 (TRPM2) in human endometrium. *Mol Cell Endocrinol* 365, 146-52, 2013. DOI: 10.1016/j.mce.2012.10.015. 査読あり
 26. Obinata D, Takayama K, Urano T, Murata T, Kumagai J, Fujimura T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Homma Y, Ouchi Y, Takahashi S, Inoue S: Oct1 regulates cell growth of LNCaP cells and is a prognostic factor for prostate cancer. *Int J Cancer* 130, 1021-8, 2012. DOI: 10.1002/ijc.26043. 査読あり
 27. Endo H, Ikeda K, Urano T, Horie-Inoue K, Inoue S: Terf/TRIM17 stimulates degradation of kinetochore protein ZWINT and regulates cell proliferation. *J Biochem* 151, 139-44, 2012. DOI: 10.1093/jb/mvr128.

- (JB 論文賞受賞) 査読あり
28. Fujimura T, Takahashi S, Urano T, Tanaka T, Zhang W, Azuma K, Takayama K, Obinata D, Murata T, Horie-Inoue K, Kodama T, Ouchi Y, Homma Y, Inoue S: Clinical significance of steroid and xenobiotic receptor (SXR) and its targeted gene CYP3A4 in human prostate cancer. *Cancer Sci* 103, 176-80, 2012. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.02143.x. 査読あり
 29. Obinata D, Takayama K, Urano T, Murata T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Takahashi S, Inoue S: ARFGAP3, an androgen target gene, promotes prostate cancer cell proliferation and migration. *Int J Cancer* 130, 2240-8, 2012 and *Cover*. DOI: 10.1002/ijc.26224. 査読あり
 30. Abe Y, Ijichi N, Ikeda K, Kayano H, Horie-Inoue K, Takeda S, Inoue S: Forkhead box transcription factor, forkhead box A1, shows negative association with lymph node status in endometrial cancer, and represses cell proliferation and migration of endometrial cancer cells. *Cancer Sci* 103, 806-12, 2012. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2012.02201.x. 査読あり
 31. Urano T, Shiraki M, Yagi H, Ito M, Sasaki N, Sato M, Ouchi Y, Inoue S: GPR98/ Gpr98 gene is involved in the regulation of human and mouse bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 97, E565-74, 2012. DOI: 10.1210/jc.2011-2393. 査読あり
 32. Takayama K, Horie-Inoue K, Suzuki T, Urano T, Ikeda K, Fujimura T, Takahashi S, Homma Y, Ouchi Y, Inoue S: TACC2 is an androgen-responsive cell cycle regulator promoting androgen-mediated and castration-resistant growth of prostate cancer. *Mol Endocrinol* 26, 748-61, 2012 and highlighted in "Editorial" p.715. DOI: 10.1210/me.2011-1242. 査読あり
 33. Ikeda K, Tsukui T, Tanaka D, Maruyama Y, Horie-Inoue K, Inoue S: Conditional expression of human bone Gla protein in osteoblasts causes skeletal abnormality in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 424, 164-9, 2012. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.06.098. 査読あり
 34. Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Shimizu C, Saji S, Aogi K, Tsuda H, Osaki A, Saeki T, Inoue S: Association of double-positive FOXA1 and FOXP1 immunoreactivities with favorable prognosis of tamoxifen-treated breast cancer patients. *Horm Cancer* 3, 147-59, 2012. DOI: 10.1007/s12672-012-0111-0. 査読あり
 35. Urano T, Shiraki M, Ouchi Y, Inoue S: Association of circulating sclerostin levels with fat mass and metabolic disease-related markers in Japanese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 97, E1473-7, 2012. DOI: 10.1210/jc.2012-1218. 査読あり
 36. Murata T, Takayama K, Urano T, Fujimura T, Ashikari D, Obinata D, Horie-Inoue K, Takahashi S, Ouchi Y, Homma Y, Inoue S: 14-3-3 ζ , a novel androgen-responsive gene, is upregulated in prostate cancer and promotes prostate cancer cell proliferation and survival. *Clin Cancer Res* 18, 5617-27, 2012. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0281. 査読あり
 37. Ikeda K, Tsukui T, Imazawa Y, Horie-Inoue K, Inoue S: Conditional expression of constitutively active estrogen receptor α in chondrocytes impairs longitudinal bone growth in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 425, 912-7, 2012. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.170. 査読あり
 38. Azuma K, Urano T, Watabe T, Ouchi Y, Inoue S: PROX1 suppresses vitamin K-induced transcriptional activity of steroid and xenobiotic receptor. *Genes Cells* 16, 1063-70, 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2011.01551.x. 査読あり
 39. Shigekawa T, Ijichi N, Ikeda K, Horie-Inoue K, Shimizu C, Saji S, Aogi K, Tsuda H, Osaki A, Saeki T, Inoue S: FOXP1, an estrogen-inducible transcription factor, modulates cell proliferation in breast cancer cells and 5-year recurrence-free survival of patients with tamoxifen-treated breast cancer. *Horm Cancer* 2, 286-97, 2011. DOI: 10.1007/s12672-011-0082-6. 査読あり
 40. Ikeda K, Tsukui T, Horie-Inoue K, Inoue S: Conditional expression of constitutively active estrogen receptor α in osteoblasts increases bone mineral density in mice. *FEBS Lett* 585, 1303-9, 2011. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.03.038. 査読あり (他 8 件)
- (総説)
41. Urano T, Inoue S: Recent genetic discoveries in osteoporosis, sarcopenia and obesity. *Endocr J* (in press) DOI: 10.1507/endocrj.EJ15-0154. 査読あり
 42. Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S: Identification of estrogen-responsive genes based on the DNA binding properties of estrogen receptor using high-throughput sequencing technology and its role in breast cancer. *Acta Pharmacol Sin* 36, 24-31, 2015. DOI: 10.1038/aps.2014.123. 査読あり
 43. Urano T, Inoue S: Genetics of osteoporosis. Special issue of "Genomic Aspects of Common Diseases" *Biochem Biophys Res Commun* 452, 287-93, 2014, DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141. 査読あり
 44. Horie-Inoue K, Inoue S: Genomic aspects of age-related macular degeneration. Special issue of "Genomic Aspects of Common Diseases" *Biochem Biophys Res Commun*

- 452, 263-75, 2014. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.013. 査読あり
45. Azuma K, Ouchi Y, Inoue S: Vitamin K: novel molecular mechanisms of action and its roles in osteoporosis. *Geriatric Gerontol Int* 14, 1-7, 2014. DOI: 10.1111/ggi.12060. 査読あり
46. Takayama K, Inoue S: Transcriptional network of androgen receptor in prostate cancer progression. *Int J Urol* 20, 756-68, 2013. DOI: 10.1111/iju.12146. 査読あり
47. Horie-Inoue K, Inoue S: Genome-wide integrated analyses of androgen receptor signaling in prostate cancer based on the high-throughput technology. *Current Drug Targets* 14, 472-80, 2013. DOI: 10.2174/1389450111314040008. 査読あり(他 2 件)

〔学会発表〕(計 56 件)

1. 井上聡: [シンポジウム] ホルモンにตอบสนองしてがん増殖に関わる非コードRNAのエピゲノム制御メカニズム (2014.10.15-18) 第 87 日本生化学会大会 国立京都国際会館 (京都府・京都市)
2. Inoue S: [Symposium] Roles of estrogen-responsive gene COX7RP, a critical factor for the formation of mitochondrial respiratory supercomplexes, in muscle and cancer metabolism. (2013.11.4-8) Cold Spring Harbor-Asia, Nuclear Receptors and Diseases, Suzhou, China.
3. Inoue S: [Symposium] COX7RP is a critical factor for the formation of mitochondrial respiratory supercomplexes and for the maintenance of muscular and bone strength. (2013.10.31-11.2) Asian Aging Core for Longevity, Asian Aging 2013: Japan-Korea Joint Conference on Genes, Metabolism, and Neurodegeneration, Kyoto, Japan.
4. 井上聡: [シンポジウム] アンドロゲン応答性アンチセンス長鎖非コードRNAによる前立腺がん増殖のエピゲノム制御 (2013.10.3-5) 第 72 回日本癌学会学術総会 パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
5. Inoue S: Conditional Expression of Constitutively Active Estrogen Receptor α in Transgenic Mice. (2012.11.15-17) 15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer, Ishikawa, Japan.
6. Inoue S: [Symposium] Genome-wide Androgen Signaling in Prostate Cancer. (2011.11.8-10) The 42nd International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Tokyo, Japan.
7. Inoue S: [Symposium] Genome-wide androgen receptor signaling in prostate cancer. (2011.8.4-5) US-Japan conference on inflammation, diabetes and cancer, Duarte, California, USA.
8. 井上聡: [国際シンポジウム] Vitamin D and

Vitamin K -Current Concept of Their Roles in Bone and Mineral Metabolism- Novel Signaling Pathway and roles of Vitamin K in Bone (2011.7.28-30) 第 28 回日本骨代謝学会学術集会 大阪国際会議場 (大阪府・大阪市)

9. Inoue S: [Symposium] Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K2-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. (2011.6.26-7.1) Molecular, structural & clinical aspects of Vitamin K & Vitamin K-dependent proteins, FASEB summer research conferences, Carefree, Arizona, USA. (他 47 件)

〔図書〕(計 6 件)

1. Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S: Analysis of TFRNs Associated with Steroid Hormone-Related Cancers. (2014) *Methods Mol Biol* Vol.1164, "Transcription Factor Regulatory Networks", Springer Science+Business Media, New York, (pp. 197-209)
2. Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S: FOXP1 and estrogen signaling in breast cancer. (2013) *Hormones and Breast Cancer (Vitamins and Hormones* Vol. 93), edited by Gerald Litwack, Burlington: Academic Press, (pp. 203-212)
3. Misawa A, Takayama K, Inoue S: MicroRNAs in Prostate Cancer, (2012) *microRNAs in cancer*, (edited by César López-Camarillo, Laurence Annie Marchat) Science Publishers, Jersey, British Channel Islands, GB, (pp 128-155) (他 3 件)

〔産業財産権〕

取得状況 (計 1 件)

名称: Cell growth inhibitor and screening method and thereof

発明者: Inoue S, Takayama K

権利者: The University of Tokyo

種類: 特許

番号: 米国特許登録番号: 8853182 号

出願年月日: 2013 年 1 月 9 日

取得年月日: 2014 年 10 月 7 日

国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 聡 (INOUE, Satoshi)

東京大学・医学部附属病院・特任教授

研究者番号: 4 0 2 5 1 2 5 1

(2) 研究分担者

浦野 友彦 (URANO, Tomohiko)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 2 0 3 3 4 3 8 6