

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590085

研究課題名(和文) ストレス誘導性分子TRB1、TRB3によるストレス制御と疾患発症の分子メカニズム

研究課題名(英文) Molecular bases of cellular stress and disease development regulated by stress inducible molecules, TRB1 and TRB3

研究代表者

林 秀敏 (Hayashi, Hidetoshi)

名古屋市立大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：80198853

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：各種ストレスで発現誘導されるTRB1とTRB3という構造の類似したタンパクを中心に、各種ストレスに対する応答、あるいは疾患発症への関与について検討した。TRB1は抗原刺激によって発現上昇し、免疫反応を亢進させること、細胞増殖抑制性サイトカインTGF-betaによって誘導され、その作用を抑制することを見出した。また、いずれの分子も様々な腫瘍で高発現しているが、いずれも細胞増殖を正に制御していること、TRB1は代表的ながん抑制遺伝子p53の機能を阻害すること、TRB3は細胞異常時に誘導されるチェックインと機構を阻害することを明らかにし、両分子ともがん細胞の増殖に有利に作用していることが示された。

研究成果の概要(英文)：Environmental and metabolic changes induce various stress responses in cells and tissues to maintain the homeostasis, however uncontrollable continuous and strong stress will lead the homeostatic disorders and consequently to various diseases. We investigated that contribution of TRB1 and TRB3, which are induced by various stresses, to a variety of stress responses and onset of various diseases. Antigen-stimulation induces the TRB1 expression and it up-regulated the immune responses. One of the antiproliferative cytokines, TGF-beta also induced TRB1, which inhibited its signaling. It was known that both TRB1 and TRB3 are over expressed in a number of cancers. We clarified that TRB1 inhibited the function of typical tumor-suppressor gene, p53, and that TRB3 disturbed the cell cycle checkpoint. It was indicated that the two molecules advantageously act for the progression of cancer cells.

研究分野：生化学、細胞生物学

キーワード：TRB1 TRB3 p53 checkpoint HDAC1 stress cell cycle

1. 研究開始当初の背景

がんや糖尿病、高脂血症を始めとする生活習慣病の急増は以前より大きな社会問題となっており、その発症原因の追求・根本的治療の確立は急務となっている。最近、がんを含めたこれら生活習慣病と酸化ストレス、小胞体ストレス、低酸素ス

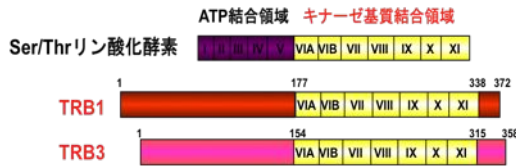


図1 pseudokinase TRB1とTRB3の構造

ストレスなど、各種ストレスとの関連性についての知見が多く見受けられるが、その分子レベルでの解析は少ない。様々な環境変化や体内の代謝変化に対して、それらに呼応したストレス応答を誘起し、細胞や個体は恒常性を維持するよう努めているが、制御不能な持続的な強いストレスによって、その恒常性が破綻し、種々の異変、疾患へとつながっていくものと思われる。

申請者らはTRB3という新規キナーゼ様分子が種々の小胞体ストレスに応じて発現亢進し、アポトーシスを増強することを見出した (*EMBO J.*, 2005)。このTRB3タンパクはその上流の転写因子とそのcoactivatorとの結合を阻害することによって、TRB3自身の発現をネガティブ・フィードバック制御していることも明らかにした (*JBC*, 2007)。つまり、一時的な弱いストレスの場合、誘導されたTRB3は細胞死誘導を抑制し、その間、細胞は様々な unfolded protein response (翻訳停止、シャペロンタンパク誘導、タンパク分解系の亢進) によって修復を試みているが、持続的な過度のストレスが発生している状況では、一定レベル以上のTRB3が細胞内に蓄積し、生存シグナルの阻害などによって、逆にアポトーシスの方向に細胞が傾くというモデルを提唱し、「TRB3はそのストレスの強度を感知するセンサー」の役割を担っているのではないかと想定している。また、このTRB3は小胞体ストレスばかりでなく、酸化ストレスや低酸素、グルコースやアミノ酸の枯渇など、他のストレスにおいても誘導されることを見出しており、広くストレス応答を制御している分子の一つである可能性を考えている。

近年、多くのヒトがん組織でTRB3が高発現していること (*Bowers et al., Oncogene*, 2003)。特に、大腸癌では、がんマーカーの可能性 (*Miyoshi et al., Br.J.Cancer*, 2009) も報告されており、TRB3の細胞のがん化との関連性も示唆されている。申請者らはTRB3がDNAダメージによるチェックポイント機構を阻害することを見出した。また、細胞増殖阻害活性を示すサイトカイン、TGF-βシグナルをTRB3は阻害することも明らかにしている。

一方、申請者らはTRB3の類似タンパク質であるTRB1がDNA障害によって誘導され、本来チェックポイント機能が作動して、細胞周期の正のレギュレーターであるCDC25Aの分解が亢進するはずが、TRB1によってこの作用が強く阻害され、CDC25Aが安定化することを見出している。最近、TRB1が骨髄性白血病の誘導因子である可能性も示され、やはり細胞がん化との関連性が考えられている (*Jin et al., Blood*, 2007)。

さらに、申請者らは低血糖時に活性化さ、細胞

増殖を負に制御する転写因子FoxO1によってTRB1が発現誘導され、その転写産物がFoxO1の転写活性を抑制し、TRB3同様、ネガティブ・フィードバック作用の機能分子として働いていることも見出している。

TRB1、TRB3両分子はリン酸化酵素活性を有しないpseudokinase (図1)であり、構造も類似し、ストレス応答分子、あるいはストレスに対する制御分子という点では共通しているが、その発現プロファイルや発現制御あるいは作用メカニズムについては相違点も見られ、がん化や代謝異常などの疾患との関連性を解析する上ではさらなる詳細な分子メカニズムの解明が必要である。

2. 研究の目的

本研究では、ストレス時におけるTRB1、TRB3両分子の発現機序を詳細に検討するとともに、他のストレス制御分子の転写制御、タンパク質の安定性制御に焦点を絞り、ストレス時での機能を解析し、両者の役割について検討する。また、この制御の破綻と生活習慣病、特にがん化との関連性を中心に、その分子基盤を解明する。特に、タンパク質リン酸化活性をもたない2つのpseudokinaseのストレスによる発現制御、およびそのストレス応答に及ぼす制御の分子メカニズムを小胞体ストレス、ならびに発がんプロモーター刺激をモデルとして解析し、両者の共通点、相違点、それぞれの機能への修飾作用について明らかにする。また、これらの発現異常 (絶対量、あるいは2つのバランス) あるいは変異による機能異常が細胞がん化などの疾患発症とどのように関係づけられるかを明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

本研究課題では、細胞性ストレスに起因すると考えられているがん、および免疫異常症を中心に、ストレス誘導性のTRB1およびTRB3がどのように関わっているか解析するため、発がんプロモーター刺激、ならびに小胞体ストレスをモデルとして、詳細な両者の発現制御機構の解析、ならびに、ストレス応答機能の制御について解明する。また、それらの発現異常、あるいは機能異常によっておこることが示唆されている細胞がん化、あるいは免疫応答異常などの分子メカニズムを明らかにするために、これらの過剰発現、ならびにノックダウン (KD)・ノックアウト (KO) 細胞を用いるとともに遺伝子改変動物を用いて詳細に解析する。

4. 研究成果

申請者らは、新規キナーゼ様分子TRB3が小胞体ストレスや栄養飢餓などで誘導され、これらストレスを絶妙に制御していること、その類似タンパク質TRB1はDNA障害等で誘導されることを明らかにしている。これら二つの類似したpseudokinaseはともに、その発現や機能の異常が細胞のがん化や糖質・脂質の代謝異常に關与しているという共通点も見られるが、その発現制御や作用機作については異なる点も多く、詳細は不明であり、本研究では、TRB1、TRB3、2つの分子がストレスを制御する分子メカニズムの違いを明らかにし、その制御破綻によって誘発される疾患の発症メカニズムの分子基盤を構築する。

### TRB1の発現誘導機構

小胞体ストレスによるTRB3の発現制御機構についてはすでに申請者らが詳細に明らかにしている (*EMBO J.*, 2005, *JBC*, 2007)。一方、TRB1の発現制御については未だほとんど明らかにされていない。そこで、申請者らはTRB1の誘導刺激の探索、並びにその機序について解析した。

まず、TRB3で見られたような小胞体ストレス刺激による誘導はTRB1ではほとんど認められなかった。TRB1は多くのがん細胞でその発現が亢進していることが知られている。そこで、発現プロモーターであるTPAで処理をしたところ、複数の細胞でその発現の上昇が認められた。特に、TRB1の高発現が知られている免疫系の細胞の一つとして、ヒト急性T細胞性白血病細胞由来細胞株Jurkat細胞を用いて調べたところ、TPA (あるいはTPA/ionomycin) 処理により、15倍ほどの強いmRNAの発現誘導が見出された。また、T細胞受容体刺激として、CD3/CD28に対する抗体でJurkat細胞を処理しても、10倍以上の強いTRB1 mRNAの誘導が認められた。さらに、制御性T細胞のマスターレギュレーターであるFoxp3を高発現によっても、極めて高いレベルのTRB1発現が観察された。

一方、HepG2やHuH-7などのヒト肝がん細胞では免疫抑制性のサイトカインの一つであるTGF- $\beta$ によってTRB1の誘導が観察された。このTGF- $\beta$ による誘導にはSmad経路のほか、ERKの経路が重要な役割を果たしていることを明らかにした。

今回明らかにした TRB1の誘導刺激では、TRB3の発現誘導はほとんど認められなかったことから、両者の発現機序には大きな相違があることがわかった。TRB1とTRB3はその構造も作用も類似しているにもかかわらず、その疾患への寄与に大きな違いが存在することが示唆されている。その原因の一つとして、両者の発現誘導の機序が異なり、時空間的な発現パターンに違いがあるためでないかと強く示唆された。

### T細胞に対する作用

先述のように、T細胞を始めとする免疫担当細胞において、TRB1、TRB3いずれも高発現していることが報告されている。また、抗原刺激(抗CD3/CD28抗体) やその代替刺激であるTPA/ionomycin処理によってTRB1が、小胞体ストレスによってTRB3がそれぞれ誘導されることがJurkat細胞を用いて見出している。そこで、TPA/ionomycin処理によってJurkat細胞で発現誘導されるinterleukin 2 (IL-2) を指標にその作用、ならびにその機序を調べた。

すると、TRB1、TRB3ともに、TPA/ionomycin処理によるIL-2の強い誘導を正に制御していることをそれぞれの過剰発現、あるいはKD、KO細胞を用いて明らかにした。また、TRB1、TRB3いずれもIL-2の発現制御を転写レベルで行っていること、両分子とも転写抑制に働くHDAC1と強く結合できること、IL-2の転写に必須な転写因子NF-ATとHDAC1との結合を強く阻害することを見出した (*Biol.Pharm.Bull.*, 2015, 論文準備中)。

以上のことから、TRB1、TRB3はそれぞれ、抗原刺激、低酸素・小胞体ストレスなどと、その発現誘導の刺激・機序は異なるが、T細胞からのIL-2の転写活性化をともに正に制御して、免疫応答の活性化に貢献していることが明らかとなった。

### 腫瘍の発生に及ぼす TRB1、TRB3 の作用

種々の腫瘍細胞の TRB1 ノックダウン (KD) することにより、細胞の増殖速度が低下することが

見出された。そのメカニズムを解析すると、TRB1はDNA障害のような外的ストレスによって引き起こされるp53の発現誘導や活性化を抑制し、その標的遺伝子の一つで細胞周期制御因子であるp21の発現誘導も減弱していることが、KDの結果から明らかとなった。また、その分子メカニズムとして、TRB1がHDAC1のp53へのリクルートを促進し、p53の脱アセチル化を亢進させることによって、p53の転写活性を低下させていることを見出した (*Biol.Pharm.Bull.*, 2015)。また、CRISPR-Cas9法によりヒト乳がん細胞株MCF-7のTRB1のKO細胞を確立し、その形質を解析したところ、KD細胞と同様に、その増殖速度は低下し、さらには、恒常的なERKやAktの活性も低下していることが明らかとなった。腫瘍細胞、特にがん幹細胞の特徴でもあるスフェロイド形成能も大きく低下していることから、がん細胞の形質獲得にTRB1が大きく貢献していることが示唆された(論文執筆中)。

一方、TRB3は小胞体ストレスなどの各種ストレスによって誘導され、ストレスによる増殖抑制を制御していることを見出している (*EMBO J.*, 2005)。小胞体ストレスや栄養飢餓によってATF4依存的、しかもp53非依的にp21やアポトーシス関連遺伝子NOXAが誘導されるが、同時に誘導されるTRB3がこのATF4の活性を強く阻害していることがTRB3のKD、あるいはKO細胞を用いた実験から明らかになった(論文準備中)。すでに、DNA障害時に誘導されるチェックポイント機構をTRB3は強く抑制することを見出している (*Biol.Pharm.Bull.*, 2010)。これは細胞周期促進因子であるCDC25Aの不活化酵素のchk1がDNA障害時に活性化されるが、この活性化をTRB3が抑制するためであるということを見出している。これらの結果から、TRB3はストレスによる細胞周期停止、あるいはアポトーシスを抑制し、がん細胞の増殖に有利に作用しているものと思われる。

実際に、マウス乳がん細胞株Ci66M2(M2)のヒトTRB3の安定発現株を作製し、その*in vitro*の増殖速度を調べてみると、いずれにおいてもTRB3発現安定株の増殖速度の有意な上昇が認められ、腫瘍組織でのPCNA陽性細胞の上昇も見られた。さらに、ヒトTRB3の安定発現株の細胞周期、あるいはその関連分子を解析してみると、4倍体、8倍体などの倍数性が観察され、cyclinB1やcyclinD1の発現増加も認められた (*Oncol.Rep.*, 2013)。さらにCre-LoxPシステムを導入したヒトTRB3発現トランスジェニックマウス(hTRB3-Tgマウス)を作製し、TRB3のがん発生への関与についても検討した。このマウスにCreリコンビナーゼ発現アデノウイルスを尾静脈から注入後、10日目に肝を摘出し観察したところ、ヒトTRB3の発現が見られ、コントロールマウスでは見られなかった肝細胞の核の肥大、核小体数の増加、focalな血管周囲の炎症像がhTRB3-tgマウスにおいてのみ見出されている。 (*Biol.Pharm.Bull.*, 2014)。

TRB1、TRB3は多くのがん細胞で高発現していることが知られているが、このように異なった機序で発現誘導され、おそらく異なった機序でがん細胞を発生させていることが示唆された。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計10件)

Ciharu Miyajima, Yuka Itoh, Yasumichi Inoue, Hidetoshi Hayashi.

Pseudokinase tribbles 1 (TRB1) negatively regulates tumor-suppressor activity of p53 through p53 deacetylation.

*Biol. Pharm. Bull.*, 査読有, Vol.38, No.8, 2015, (in press).

Ciharu Miyajima, Yasumichi Inoue, Hidetoshi Hayashi.

Pseudokinase tribbles 1 (TRB1) negatively regulates tumor-suppressor activity of p53 through p53 deacetylation.

*Biol. Pharm. Bull.*, 査読有, Vol.38, No.4, 2015, 618-624.

DOI: 10.1248/bpb.b15-00003.

Yasumichi Inoue, Kenji Abe, Kikuo Onozaki, Hidetoshi Hayashi.

TGF- $\beta$  decreases the stability of IL-18-induced IFN- $\gamma$  mRNA through the expression of TGF- $\beta$ -induced tristetraprolin in KG-1 cells.

*Biol. Pharm. Bull.*, 査読有, Vol.38, No.4, 2015, pp.536-544.

DOI: 10.1248/bpb.b14-00673.

Yuto Sakai, Katsumi Fukamachi, Mitsuru Futakuchi, Ichiro Miyoshi, Hiroyuki Tsuda, Masami Suzui, Hidetoshi Hayashi.

A novel transgenic mouse model carrying human Tribbles related protein 3 (TRB3) gene and its site specific phenotype.

*Biol. Pharm. Bull.*, 査読有, Vol.37, No.6, 2014, pp.1068-1074.

DOI: 10.1248/bpb.b14-00260.

Hiroka Suzuki, Noriyuki Hatano, Yukiko Muraki, Yuka Itoh, Satoko Kimura, Hidetoshi Hayashi, Kikuo Onozaki, Yoshiaki Ohi, Akira Haji, Katsuhiko Muraki.

The NADPH oxidase inhibitor diphenyleioidonium activates the human TRPA1 nociceptor.

*Am J Physiol Cell Physiol.*, Vol.307, No.4, 2014, pp.C384-394.

DOI: 10.1152/ajpcell.00182.2013.

Saotomo Itoh, Natsuko Yamaoka, Go Kamoshida, Takemasa Takii, Tsutomu Tsuji, Hidetoshi Hayashi, Kikuo Onozaki.

Staphylococcal superantigen-like protein 8 (SSL8) binds to tenascin C and inhibits tenascin C-fibronectin interaction and cell motility of keratinocytes.

*Biochem, Biophys, Res. Commun.*, Vol.433, No.1, 2013, pp.127-133.

DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.02.050.

Yuto Sakai, Katsumi Fukamachi, Mitsuru Futakuchi, Hidetoshi Hayashi, Masumi Suzui.

Promotive effects of cell proliferation and chromosomal instability induced by tribbles-related protein 3 in mouse mammary tumor cells.

*Oncology Reports*, 査読有, Vol.30, No.1, 2013, pp.64-70.

DOI: 10.3892/or.2013.2441.

Noriyuki Hatano, Yuka Itoh, Hiroka Suzuki, Yukiko Muraki, Hidetoshi Hayashi, Kikuo Onozaki, Ian C. Wood, David J. Beech, Katsuhiko Muraki.

Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) Switches on transient receptor potential ankyrin repeat 1 (TRPA1) gene expression via a hypoxia response element-like motif to modulate cytokine release.

*J. Biol. Chem.*, 査読有, Vol.287, No.38, 2012, pp.31962-31972.

DOI: 10.1074/jbc.M112.361139.

[学会発表](計50件)

今井和弘, 山田梨香子, 伊藤友香, 井上靖道, 林 秀敏

小胞体ストレス誘導剤およびサイトカインにおけるCYP1A1の発現制御

日本薬学会第135年会. 2015年3月28日(神戸)

宮田和弥, 森本真宗, 伊藤友香, 井上靖道, 林 秀敏

HepG2細胞におけるCYP3A4タンパク質の発現制御

日本薬学会第135年会. 2015年3月27日(神戸)

岩中広美, 宮嶋ちはる, 井上靖道, 林 秀敏  
細胞がん化におけるTRBファミリーの機能解析

第37回日本分子生物学会年会. 2014年11月27日(横浜)

川地志緒里, 井上靖道, 伊藤友香, 林 秀敏  
細胞がん化におけるTRB3の機能解析

第37回日本分子生物学会年会. 2014年11月27日(横浜)

宮嶋ちはる, 井上靖道, 岩中広美, 伊藤友香, 林 秀敏

スキヤフオールドタンパクTRB1によるp53活性の制御

第37回日本分子生物学会年会. 2014年11月27日(横浜)

松野 薫, 井上靖道, 久保知紗希, 伊藤友香, 林 秀敏

シトルリン化修飾酵素PADI4によるTGF- $\beta$ シグナル伝達制御機構の解析

第37回日本分子生物学会年会. 2014年11月25日(横浜)

Yasumichi Inoue, Hidetoshi Hayashi

Histone methyltransferase SET8 is a novel negative regulator of TGF- $\beta$  signaling in tumorigenesis.

第73回日本癌学会学術総会. 2014年9月26日(横浜)

Hidetoshi Hayashi, Yasumichi Inoue

p53 cooperates with Smad2/3 to activate PAI-1 transcription.

第73回日本癌学会学術総会. 2014年9月26日(横浜)

Miki Sawanaka, Yuka Itoh, Yasumichi Inoue,

Hidetoshi Hayashi

Function of a pseudokinase TRB1 as a negative regulator of TGF- $\beta$  signaling.

フォーラム2014: 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2014年9月19, 20日(つくば)

Takumi Nohara, Kazuya Sugiyama, Ciharu Miyajima, Yuka Itoh, Yasumichi Inoue, Hidetoshi Hayashi

- Regulation of Interleukin 2 expression by an ER stress-induced protein TRB3.  
 フォーラム2014: 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2014年9月20日(つくば)  
 澤中美希, 伊藤友香, 井上靖道, 林 秀敏  
 シュードキナーゼTRB1のTGF-βによる発現制御と機能解析  
 第60回日本薬学会東海支部大会. 2014年7月5日(鈴鹿)  
 野原 匠, 杉山和弥, 宮嶋ちはる, 伊藤友香, 井上靖道, 林 秀敏  
 ストレスセンサータンパク質TRB3を介した小胞体ストレスによるインターロイキン2の発現制御  
 第60回日本薬学会東海支部大会. 2014年7月5日(鈴鹿)  
 楽 怡, 鈴木美沙紀, 井上万由美, 伊藤友香, 岡山敦子, 野口祐美子, 舛田悠介, 井上靖道, 小野寄菊夫, 斉藤昌之, 林 秀敏  
 TGFβによるPPARγ発現抑制と脂肪蓄積の制御  
 第15回Pharmaco-Hematologyシンポジウム. 2014年5月23日(名古屋)  
 鈴木美沙紀, 楽 怡, 井上万由美, 伊藤友香, 岡山敦子, 野口祐美子, 井上靖道, 小野寄菊夫, 斉藤昌之, 林 秀敏  
 脂肪細胞分化のマスターレギュレーターPPARγのTGFβによる発現制御  
 日本薬学会第134年会. 2014年3月28日(熊本)  
 Hidetoshi Hayashi  
 Functional analysis of TRB1, one of the TRB pseudokinase family in T cells.  
 第24回日本免疫学会学術集会. 2013年12月11日(幕張)  
 宮嶋ちはる, 伊藤友香, 井上靖道, 林 秀敏  
 IL-2発現に対するpseudokinase TRB1による負の制御機構  
 第36回日本分子生物学会年会. 2013年12月5日(神戸)  
 長田茂宏, 新美有希, 山口桃子, 中村真也, 篠田 晃, 林 秀敏, 今川正良  
 ヒストン脱アセチル化酵素HDAC9とハンチントン病原因遺伝子に関連するHAPIの相互作用  
 第36回日本分子生物学会年会. 2013年12月4日(神戸)  
 永尾優始, 井上靖道, 伊藤友香, 林 秀敏  
 メチルトランスフェラーゼSET8によるTGF-βシグナル伝達制御機構の解析  
 第36回日本分子生物学会年会. 2013年12月3日(神戸)  
 Atsuzo Matsudaira, Yuka Itoh, Yasumichi Inoue, Hidetoshi Hayashi  
 Rifampicin regulates the expression of UGT1A1 protein.  
 日本薬物動態学会第28回年会. 2013年10月9日(東京)  
 川原田祐貴, 井上靖道, 伊藤友香, 林 秀敏  
 PAI-1遺伝子発現制御におけるSmadとp53とのクロストーク  
 第12回次世代を担う若手ファーマバイオフォーラム2013. 2013年9月15日(東京)
- 21 鈴木美沙紀, 楽 怡, 岡山敦子, 野口祐美子, 井上靖道, 伊藤友香, 小野寄菊夫, 斉藤昌之, 林 秀敏  
 白色脂肪細胞におけるTGFβによるPPARγ遺伝子の発現制御  
 フォーラム2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2013年9月14日(福岡)
- 22 西尾愛梨紗, 井上靖道, 隅田ちひろ, 伊藤友香, 林 秀敏  
 Lox12によるTGFβ誘導性上皮間葉転換制御の解析  
 フォーラム2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2013年9月14日(福岡)
- 23 Satoshi Sakai, Masatoshi Kitagawa, Hidetoshi Hayashi  
 PKM2 protein expression is regulated by posttranslational modification.  
 第72回日本癌学会学術総会. 2013年10月5日(横浜)
- 24 永尾優始, 井上靖道, 伊藤友香, 林 秀敏  
 メチルトランスフェラーゼSET8によるTGF-βシグナル伝達の制御機構  
 第86回日本生化学会大会. 2013年9月13日(横浜)
- 25 酒井 聡, 安藤昌幸, 林 秀敏, 北川雅敏, 皆川信子  
 ビルビン酸キナーゼM2の過剰発現におけるSUMO化の役割  
 第86回日本生化学会大会. 2013年9月13日(横浜)
- 26 宮田和弥, 森本真宗, 伊藤友香, 井上靖道, 林 秀敏  
 CYP3A4のタンパク質レベルでの発現解析  
 第59回日本薬学会東海支部大会. 2013年7月6日(名古屋)
- 27 波多野紀行, 伊藤友香, 鈴木裕可, 村木由起子, 林 秀敏, 小野寄菊夫, Ian Wood, David Beech, 村木克彦  
 低酸素誘導因子HIF1αによるTRPA1チャンネル発現制御機構  
 第59回日本薬学会東海支部大会. 2013年7月6日(名古屋)
- 28 野原 匠, 杉山和弥, 宮嶋ちはる, 伊藤友香, 井上靖道, 林 秀敏  
 T細胞におけるストレス誘導性タンパク質TRB3によるIL-2の発現制御  
 第59回日本薬学会東海支部大会. 2013年7月6日(名古屋)
- 29 永尾優始, 井上靖道, 伊藤友香, 林 秀敏  
 メチルトランスフェラーゼSET8によるTGF-βシグナル伝達制御機構の解析キナーゼ様タンパク質TRB1によるTGF-βシグナルの制御  
 第59回日本薬学会東海支部大会. 2013年7月6日(名古屋)
- 30 澤中美希, 吉井由比子, 伊藤友香, 井上靖道, 林 秀敏  
 キナーゼ様タンパク質TRB1によるTGF-βシグナルの制御  
 第59回日本薬学会東海支部大会. 2013年7月6日(名古屋)
- 31 鈴木裕可, 波多野紀行, 村木由起子, 伊藤友香, 林 秀敏, 小野寄菊夫, 村木克彦  
 NADPH オキシダーゼ阻害剤はTRPA1チャンネルを活性化する

- 日本薬学会第133年会．2013年3月29日（横浜）
- 32 波多野紀行，伊藤友香，鈴木裕可，村木由起子，林 秀敏，小野寄菊夫，Ian Wood，David Beech，村木克彦  
滑膜線維芽様細胞におけるTRPA1発現誘導を介したサイトカイン分泌制御機構  
日本薬学会第133年会．2013年3月29日（横浜）
- 33 波多野紀行，鈴木裕可，伊藤友香，村木由起子，林 秀敏，小野寄菊夫，Ian Wood，David Beech，村木克彦  
炎症性刺激により誘導されるTRPA1は細胞内亜鉛濃度を制御する  
日本薬学会第133年会．2013年3月29日（横浜）
- 34 宮嶋ちはる，野原 匠，伊藤友香，井上靖道，林 秀敏  
TRBファミリータンパク質TRB1およびTRB3によるインターロイキン2の転写制御  
日本薬学会第133年会．2013年3月28日（横浜）
- 35 楽 怡，鈴木美沙紀，伊藤友香，井上靖道，小野寄菊夫，齋藤昌之，林 秀敏  
白色脂肪細胞におけるTGF- $\beta$ による脂肪滴減少メカニズムの解明  
第85回日本生化学会大会．2012年12月16日（福岡）
- 36 酒井 聡，小武内渉，藤巻信寛，安藤昌幸，林 秀敏，北川雅敏，皆川信子  
ピルビン酸キナーゼのタンパク質発現制御機構とアイソフォーム変換機構の解析  
第85回日本生化学会大会．2012年12月16日（福岡）
- 37 宮嶋ちはる，伊藤友香，杉山和弥，井上靖道，林 秀敏  
Functional Analysis of pseudokinase TRB1 in T cells.  
第35回日本分子生物学会年会．2012年12月12日（福岡）
- 38 田邊宏樹，鈴木彩世，中島健一，林 秀敏，井上 誠  
天然由来 AhR アゴニストの探索研究  
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2012．2012年11月18日（岐阜）
- 39 加藤直樹，伊藤友香，井上靖道，林 秀敏  
TRBファミリータンパク質の細胞内局在とその機能解析  
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2012．2012年11月18日（岐阜）
- 40 吉井由比子，牛山小百合，澤中美希，井手佑子，大岡伸通，酒井 聡，伊藤友香，井上靖道，小野寄菊夫，林 秀敏  
TRBファミリータンパク質によるTGF- $\beta$ シグナルの制御  
フォーラム2012：衛生薬学・環境トキシコロジー．2012年10月25日（名古屋）
- 41 戸田洋平，藤井拓夫，伊藤友香，酒井 聡，井上靖道，林 秀敏  
ハンチントン病関連遺伝子 huntingtin-associated protein 1 (HAP1) の機能解析  
フォーラム2012：衛生薬学・環境トキシコロジー．2012年10月25日（名古屋）
- 42 久保知紗希，井上靖道，伊藤友香，林 秀敏  
シトルリン化修飾酵素 PADI4 による TGF- $\beta$ シグナル伝達制御機構の解析  
フォーラム2012：衛生薬学・環境トキシコロジー．2012年10月25日（名古屋）
- 43 川井麻友美，中平桂子，石井陽子，石戸谷そのの，伊藤友香，井上靖道，水谷隆治，林 秀敏  
細胞ストレス応答下におけるUDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A1の発現制御  
フォーラム2012：衛生薬学・環境トキシコロジー．2012年10月25日（名古屋）
- 44 Yuto Sakai, Katsumi Fukamachi, Mitsuru Futakuchi, Hidetoshi Hayashi, Masumi Suzui  
TRB3 gene increases cell proliferation in mouse mammary carcinoma cells.  
第71回日本癌学会学術総会．2012年9月19日（札幌）
- 45 Satoshi Sakai, Yasumichi Inoue, Masatoshi Kitagawa, Makoto Nakanishi, Hidetoshi Hayashi  
p53 dependent regulation of the TRB1 oncoprotein expression.  
第71回日本癌学会学術総会．2012年9月20日（札幌）
- 46 永尾優始，井上靖道，伊藤友香，林 秀敏  
ヒストンメチルトランスフェラーゼ SET8 による TGF- $\beta$  シグナル伝達制御機構の解析  
第57回日本薬学会東海支部大会．2012年7月7日（静岡）
- 47 宮嶋ちはる，伊藤友香，小島和香，井上靖道，林 秀敏  
T細胞におけるpseudokinase TRB1におけるインターロイキン2 (IL-2) の発現制御とその機能に関する研究  
第75回日本生化学会中部支部例会．2012年5月26日（岡崎）
- 48 楽 怡，伊藤友香，井上靖道，小野寄菊夫，齋藤昌之，林 秀敏  
TGF- $\beta$ によるペリリピン1遺伝子発現抑制と脂肪滴形成の制御  
日本薬学会第132年会．2012年3月29日（札幌）
- 49 杉山和弥，西仲 駿，伊藤友香，井上靖道，酒井 聡，小野寄菊夫，林 秀敏  
ストレス誘導性分子TRB3によるインターロイキン2の転写制御機構の解析  
日本薬学会第132年会．2012年3月29日（札幌）
- 50 大岡伸通，林 秀敏，内藤幹彦，佐藤隆一郎  
ヒト肝癌細胞株におけるTRB3によるSREBP-2制御機構の解明  
日本薬学会第132年会．2012年3月29日（札幌）
- 6．研究組織  
(1)研究代表者  
林 秀敏 (HAYASHI, Hidetoshi)  
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授  
研究者番号：80198853