

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670438

研究課題名(和文) 肥満・NASHをターゲットにした癌抑制遺伝子p53の役割と新たな創薬標的探索

研究課題名(英文) Role of tumor suppressor p53 for aiming obesity and NASH and search for therapeutic targets

研究代表者

田中 知明 (Tanaka, Tomoaki)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：50447299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：癌での枠組みを超えたp53の新たな生理機能として、NASH・生活習慣病の病態形成にp53がどのようなメカニズムを介して関与するかを明らかにすることが期待されている。次世代型シーケンサー解析からグルタミン代謝に関与するPhosphate Activated Glutaminase (GLS2)を同定した。マウス肥満モデルにおいて、高脂肪食負荷マウスの脂肪や脂肪肝、NASH肝においてGLS2は有意に増加し、逆にHCCになると発現は低下していた。細胞レベルでのミトコンドリア機能制御能と肥満や腫瘍形成の動物モデル解析から、癌と生活習慣病を結ぶ分子機構に関与することが示唆された。

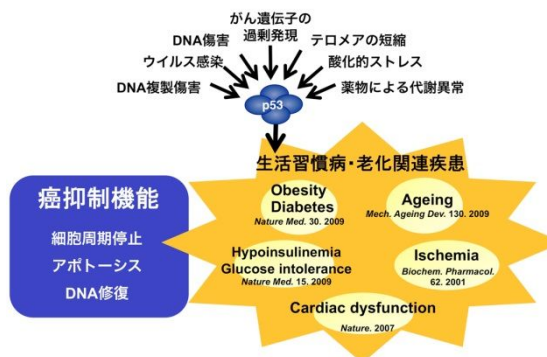
研究成果の概要(英文)：Recent epidemiologic evidence suggests that type 2 diabetes and obesity are at significantly higher risk for many types of cancer. In this context, p53 has been shown to control mitochondrial functions through regulation of ROS and cell metabolism, implicating its potential role in biologic links between diabetes and cancer. Here we have explored p53 targets to regulate cell metabolism using ChIP- and RNA-sequencing and identified GLS2, a key enzyme to convert glutamine to glutamate, thereby a regulator of glutathione synthesis and ATP production via TCA cycle. GLS2 overexpression inhibited cancer cell growth as well as invasion in both vitro and vivo, suggesting its potential role for tumor suppression. Thus, p53-GLS2 pathway may contribute to the common pathogenesis between life-style related diseases and cancer.

研究分野：医歯薬学

キーワード：がん抑制遺伝子 NASH 生活習慣 ROS エネルギー代謝 メタボローム

1. 研究開始当初の背景

図1. 癌抑制遺伝子p53と生活習慣病



癌の枠組みを超えた p53 の新たな生理機能として、NASH・生活習慣病の病態形成に p53 がどのようなメカニズムを介して関与するかを明らかにすることが期待されている(図 1)。最近では、発癌リスクとなる p53 の遺伝的多型(codon72)が、肥満や糖尿病、更には冠動脈バルーン形成術後の再狭窄をきたすリスク因子となることも報告され、癌と生活習慣病を結び付ける分子病態の根底に、p53 によるエネルギー・代謝調節機構の存在が推定されている。その分子メカニズムとして従来から報告されている癌細胞での Warburg 効果に関連して、AMPK による p53 シグナルの活性化や、グルコーストランスポーターの発現制御、解糖系に關する酵素群の転写調節等、細胞内エネルギーバランスに關わる p53 の役割が次々と明らかにされつつあり世界的にも注目を集めている(図 2)。そのような背景の中、我々の研究室では癌と生活習慣病の接点に着目し、線維芽細胞・血管内皮・脂肪細胞などの正常細胞から癌・iPS・ES 細胞に至る様々な細胞株を用いてゲノムワイドの解析を行い p53 のエネルギー産生・ROS 調節に關わる仕組みを明らかにしてきた。実際、Hekisokinase、PGM などの解糖系にかかわる各種酵素の転写の調節作用やグルタミン代謝制御による ROS・エネルギー産生調節機構を発見してきた(Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010) (図 2)。しかしながら、血管内皮や脂肪細胞などの正常細胞や正常組織において、どのような遺伝子や分子シグナルを介して p53 がこれらの病態に關与しているか、p53 がどのようなメカニズムを介して生活習慣病の病態形成に關与しているか、その実体は十分に解明されていない。

2. 研究の目的

癌抑制遺伝子 p53 は、「ゲノムの守護神」として生体を癌から防ぐ以外にも、多種多様な生体ストレスから細胞を守ることから、「細胞の番人」とも称されている。最近では癌抑制機能だけでなく、肥満、糖尿病、NASH、虚血、心不全といった生活習慣病や老化関連疾患においても、その分子病態に p53 が關与していることが明らかとなってきた。し

かしながら、p53 本来の機能である癌抑制作用のメカニズム研究に比べれば、生活習慣病病態におけるメカニズム解析はとて遅れている。そこで、本提案では「生活習慣病分子病態における転写因子 p53 エネルギー代謝調節機構の解明」を目指して、私が過去に押し進めてきた p53 の知見を基に、「エピゲノム・トランスクリプトーム解析」「メタボロミクス」を融合させて、「NASH/肥満動物モデルでの発現解析」に応用し、機能的分子の探索的解析とその代謝作用機序の検証によるメカニズム解明、動物病態モデルへの応用による有用性の検討を行う。それらを通じ、p53 の新たなエネルギー代謝制御機構を明らかにし、生活習慣病分子病態のブレークスルーを目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

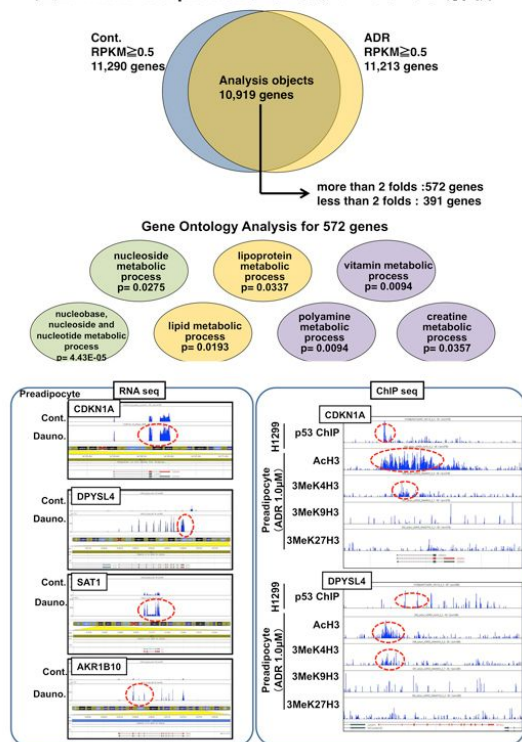
癌での枠組みを超えた p53 の新たな生理機能として、NASH・生活習慣病の病態形成に p53 がどのようなメカニズムを介して関与するかを明らかにすることが期待されている。その分子病態の解明と新たな創薬標的候補の探索には、正常細胞や組織の中でも、特に血管内皮、脂肪細胞、骨格筋、肝臓、膵臓における特異的機能や標的遺伝子発現プロファイルを構築することが重要です。また、細胞内代謝動態やエネルギー産生、ミトコンドリア機能調節に分子レベルでどのように作用するかを明らかにするために、メタボロームとの連動解析が大切です。さらに、NASH や肥満の発症には各臓器間のクロストークが重要な役割を果たすので、細胞分子レベルでの変化と systemic な代謝変化との関係を明確にするために、NASH/肥満の動物モデルでの発現解析を用いて検証することも必要です。そこで、転写因子 p53 の「エネルギー代謝調節機構」解析に主眼を置き、3 の解析技術を有機的に組み合わせ、機能的分子の探索的解析とその代謝作用機序の検証によるメカニズム解明、病態モデルへの応用を計画した。

4. 研究成果

次世代型シーケンサーを用いた CHIP-seq とトランスクリプトーム解析による細胞内代謝を制御する新規 p53 下流遺伝子の同定による新たな生理的役割の探索・代謝環境応答時の p53 依存的 epigenetics 解析を行った。p53 標的遺伝子として、核酸代謝に關わる酵素に高い相同性を持つ DPYSL4、ポリアミン代謝関連の SAT1 など 20 種類以上の遺伝子を同定した(図 2)。その中で、グルタミン代謝に關与する Phosphate Activated Glutaminase (GLS2) に注目した。GLS2 は主にミトコンドリアに局在しグルタミンを加水分解しグルタミン酸を供給する酵素だが、種々の細胞において p53 がその転写誘導を引き起こし、グルタミン代謝を調節していることが確認された。メタボローム解析や生化学的手法による

p53-GLS2 経路の機能解析から、還元型グルタチオン産生を介した通じた ROS 調節を通じて p53 依存的抗酸化作用を発揮していた。Warburg 効果に関連して、グルタミン酸からケトグルタル酸を介して TCA 回路に作用し、好氣的回路を経て ATP 産生と酸素消費量を正に司る仕組みが明らかとなった。さらに、ミトコンドリアスーパーコンプレックスアッ

図2. RNA Sequenceによるゲノムワイド解析



セイ解析から、GLS2 の抗酸化作用や好氣的エネルギー産生作用には、酵素反応を担う Glutaminase core domain と共に、C 末を介したミトコンドリア複合体への会合が重要であるといった詳細なメカニズムが明らかとなった。マウス肥満モデルにおいて、高脂肪食負荷マウスの脂肪や脂肪肝、NASH 肝において GLS2 は有意に増加していた。ところが興味深いことに NASH から HCC になると、逆に GLS2 遺伝子の発現は低下することが明らかとなった。これらの一連の結果から、細胞レベルでのミトコンドリア機能制御能と肥満や腫瘍形成の動物モデル解析から、癌と生活習慣病を結ぶ分子機構に関与している可能性が示唆された。これらの知見や遺伝子群は、クロマチン制御とメタボリックストレス応答、細胞内代謝調節の接点で作用する機能的分子であることを示している。従って、糖尿病や肥満モデルにおける解析を更に押し進めることにより、新たな分子病態の解明と新しいタイプの治療薬開発に結びつくことが期待される。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 10 件)

- 1) Hosokawa H, Tanaka T, Kato M, Tohyama H, Hanazawa A, Tamaki Y, Hirahara K, Sakikawa I, Morita A, Nagira M, Suzuki, Y and Nakayama, T. Gata3/Ruvbl2 complex regulates T helper 2 cell proliferation via repression of Cdkn2c expression. (2013) Proc Natl Acad Sci U S A.110(46): 18626-18631. IF 9.737. (査読有)  
doi:10.1073/pnas.1311100110
- 2) Hosokawa H, Tanaka T, Suzuki Y, Iwamura C, Ohkubo S, Endoh K, Kato M, Nakayama T. (2013) Functionally distinct Gata3/Chd4 complexes coordinately establish T helper 2 (Th2) cell identity. Proc Natl Acad Sci U S A.110 (12): 4691-4696. IF 9.737. (査読有)  
doi: .1073/pnas.1220865110
- 3) Higashide, T., Funabashi, N., Tanaka, T., Inoue, K., Kazama, T., Motoori, K., Nagano, H., Uno, T. (2013) Detection of adrenal veins on selective retrograde CT adrenal venography in comparison with digital subtraction angiography in subjects with established diagnosis of one-sided adrenal aldosterone-producing tumor confirmed by adrenal vein sampling, histopathology and clinical course. Int J Cardiol, 168(4):3254-3258. (査読有)  
doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.140
- 4) Higashide, T., Funabashi, N., Tanaka, T., Inoue, K., Kazama, T., Motoori, K., Nagano, H., Uno, T. (2013) Utility of 320 slice mapping CT for adrenal vein sampling in subjects suspected of having primary-aldosteronism compared with digital-subtractionangiography and selective retrograde CT adrenal venography. Int J Cardiol, ;168(3):3033-3034.(査読有)  
doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.143

〔学会発表〕(計 50 件)

- 1) 橋本直子、木下崇、野畑二次郎、中山哲俊、鈴木穰、菅野純夫、横手幸太郎、関直彦、田中知明 (2014) miR-874 による p53 依存的アポトーシス誘導の分子メカニズムの解明。(ポスター発表) 第 37 回日本分子生物学会年会、

- 11月27日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 2) 中山哲俊、鈴木佐和子、橋本直子、永野秀和、小田瑞穂、松本雅記、横手幸太郎、田中知明 (2014) 癌幹細胞制御を目指した転写因子 p53 と GATA3-Ruvbl2 コンプレックスの機能的役割と乳癌患者における予後・悪性度との関わり。(ポスター発表) 第37回日本分子生物学会年会、11月25日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
  - 3) 鈴木佐和子、中山哲俊、鈴木穰、菅野純夫、横手幸太郎、田中知明 (2014) グルタミン代謝制御分子 GLS2 を介した新たな幹細胞維持機構。(ポスター発表) 第37回日本分子生物学会年会、11月25日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
  - 4) 橋本直子、石田晶子、駒井絵里、小出尚史、志賀明菜、滝口朋子、樋口誠一郎、佐久間一基、永野秀和、鈴木佐和子、吉田知彦、田中知明、横手幸太郎 (2014) Parkinson 病の合併により甲状腺機能亢進症の診断に難渋した TSH 産生腫瘍 (TSHoma) の一例。(ポスター発表) 第57回日本甲状腺学会学術集会、11月14日、ナレッジキャピタル コングレコンベンションセンター(大阪府大阪市)
  - 5) 志賀明菜、滝口朋子、駒井絵里、河野貴史、樋口誠一郎、佐久間一基、永野秀和、橋本直子、鈴木佐和子、小出尚史、吉田知彦、石渡規生、堀口健太郎、佐伯直勝、井下尚子、田中知明、横手幸太郎 (2014) Sparsely granulated type の巨大下垂体腺腫を呈した SCA と CD の比較検討。第18回日本内分泌病理学会学術総会、11月2日、都道府県会館(東京都千代田区)
  - 6) 駒井絵里、志賀明菜、滝口朋子、樋口誠一郎、佐久間一基、永野秀和、橋本直子、鈴木佐和子、間山貴文、小出尚史、吉田知彦、石渡規生、堀口健太郎、村井尚之、佐伯直勝、田中知明、横手幸太郎 (2014) Parkinson 病を合併し甲状腺機能亢進症の診断に苦慮した TSH 産生腫瘍 (TSHoma) の一例。第18回日本内分泌病理学会学術総会、11月2日、都道府県会館(東京都千代田区)
  - 7) 永野秀和、河野貴史、駒井絵里、志賀明菜、中山哲俊、滝口朋子、樋口誠一郎、佐久間一基、橋本直子、鈴木佐和子、小出尚史、吉田知彦、田中知明、横手幸太郎 (2014) アルドステロン産生腺腫 (APA) における変異解析 (86例) と RNA-seq を用いた GPCRs の病勢に及ぼす役割の検討。第18回日本内分泌病理学会学術総会、11月1日、都道府県会館(東京都千代田区)
  - 8) 滝口朋子、駒井絵里、志賀明菜、河野貴史、中山哲俊、樋口誠一郎、佐久間一基、永野秀和、橋本直子、間山貴文、鈴木佐和子、小出尚史、吉田知彦、笹野公伸、田中知明、横手幸太郎 (2014) 副腎皮質癌 5 例における分子生物学的特性の検討。第18回日本内分泌病理学会学術総会、11月1日、都道府県会館(東京都千代田区)
  - 9) 橋本直子、木下崇、野畑二二郎、中山哲俊、鈴木穰、菅野純夫、横手幸太郎、関直彦、田中知明 (2014) miR-874 facilitates p53-dependent apoptosis coordinately through activating p53 modification and repressing p21. miR-874 による p53 依存的アポトーシス誘導の分子機序の解明。(ポスター発表) 第73回日本癌学会学術総会、9月26日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
  - 10) 永野秀和、鈴木佐和子、中山哲俊、橋本直子、鈴木穰、菅野純夫、横手幸太郎、田中知明 (2014) 癌と肥満に関わる p53 下流遺伝子 DPYSL4 のエネルギー調節と癌抑制機能。第73回日本癌学会学術総会、9月26日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
  - 11) 鈴木佐和子、池田和博、井上聡、鈴木穰、菅野純夫、横手幸太郎、田中知明 (2014) Mitochondrial GLS2 regulates pluripotency in human ES/iPS cells through the control of glutamine metabolism. ミトコンドリア分子 GLS2 のヒト ES/iPS 細胞におけるグルタミン代謝を介した幹細胞制御機構。第73回日本癌学会学術総会、9月26日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
  - 12) 中山哲俊、鈴木佐和子、橋本直子、永野秀和、小田瑞穂、松本雅記、横手幸太郎、田中知明 (2014) 癌幹細胞制御を目指した転写因子 p53 と GATA3 の機能的役割と乳癌における予後・悪性度との関わり。第73回日本癌学会学術総会、9月25日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
  - 13) 田中知明 (2014) ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成 (AIMAH): 最新の話とそのサブクリニカルクッキング。第87回日本内分泌学会学術総会、4月26日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
  - 14) 鈴木佐和子、龍野一郎、笹野公伸、田中知明、横手幸太郎 (2014) AIMAH における WNT シグナルの活性化と特異的なステロイド合成酵素発現プロファイルに及ぼす役割。第87回日本内分泌学会学術総会、4月25日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
  - 15) 佐久間一基、志賀明菜、滝口朋子、樋

- 口誠一郎、永野秀和、橋本直子、鈴木佐和子、小出尚史、齋藤佳子、吉田知彦、田中知明、横手幸太郎 (2014) 褐色細胞腫におけるトランスポーター発現への機能分化機構の解析。第 87 回日本内分泌学会学術総会、4 月 25 日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
- 16) 永野秀和、田中知明、横手幸太郎 (2014) 癌と生活習慣病に関わる p53 下流遺伝子 DPYSL4 のエネルギー調節作用。第 87 回日本内分泌学会学術総会 若手研究奨励賞審査講演 3、4 月 25 日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
- 17) 石原典子、番典子、川名秀俊、南雲彩子、永山大二、大平征宏、遠藤溪、齋木厚人、鈴木佐和子、田中知明、龍野一郎 (2014) ヒトメサンジウム細胞におけるオキシステロールによる炎症・小胞体ストレスの活性化。第 87 回日本内分泌学会学術総会、4 月 24 日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
- 18) 吉田知彦、中山哲俊、永野秀和、小出尚史、鈴木穰、菅野純夫、龍野一郎、横手幸太郎、田中知明(2014) RANKL 依存性破骨細胞分化における網羅的遺伝子発現解析と新規 NFATc1 結合候補分子 WHSC1 の役割。第 87 回日本内分泌学会学術総会、4 月 24 日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
- 19) 小出尚史、吉田知彦、龍野一郎、田中知明、横手幸太郎 (2014) AKAP13 の骨代謝制御を介した骨リモデリング調節機構。第 87 回日本内分泌学会学術総会、4 月 24 日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
- 20) 杉山隆夫、佐藤悠太、今村榛樹、番典子、川名秀俊、永山大二、齋木厚人、鈴木佐和子、吉田知彦、田中知明、龍野一郎 (2014) 女性膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症性臨床椎体骨折と生命予後 千葉下志津リウマチコホート研究。第 87 回日本内分泌学会学術総会、4 月 24 日、福岡国際会議場(福岡県福岡市)
- 21) 永野秀和、河野貴史、佐久間一貴、志賀明菜、滝口朋子、樋口誠一郎、橋本直子、鈴木佐和子、田中知明、横手幸太郎 (2014) 本邦のアルドステロン産生腺腫(APA)の変異解析と腫瘍の内分泌学的・分子生物学的特徴の検討。第 111 回日本内科学会総会・講演会、4 月 13 日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)
- 22) 樋口誠一郎、永野秀和、橋本直子、鈴木佐和子、鈴木穰、菅野純夫、横手幸太郎、田中知明 (2014) ES/iPS 細胞における癌抑制遺伝子 p53 の役割の探索的解析。(ポスター発表)第 51 回日本臨床分子医学会学術集会、4 月 11 日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)
- 23) 鈴木佐和子、田中知明、横手幸太郎 (2014) グルタミン代謝制御分子 GLS2 を介した癌抑制遺伝子 p53 機能の新局面。第 51 回日本臨床分子医学会学術集会 学術奨励賞セッション、4 月 11 日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)
- 24) 永野秀和、鈴木佐和子、中山哲俊、橋本直子、鈴木穰、菅野純夫、横手幸太郎、田中知明(2013) p53 下流遺伝子 DPYSL4 の癌抑制能における ATP 産生調節の役割。(ポスター発表) 第 36 回日本分子生物学会、12 月 3 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
- 25) 中山哲俊、鈴木佐和子、永野秀和、橋本直子、鈴木穰、菅野純夫、横手幸太郎、田中知明(2013) p53 による転写抑制遺伝子群の探索的解析と癌における予後の検討。(ポスター発表) 第 36 回日本分子生物学会、12 月 3 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
- 26) 佐久間一基、永野秀和、鈴木佐和子、中山哲俊、橋本直子、滝口朋子、樋口誠一郎、鈴木穰、菅野純夫、横手幸太郎、田中知明 (2013) 生活習慣病における脂肪・肝臓での p53 下流代謝調節分子 FDXR の役割。(ポスター発表) 第 36 回日本分子生物学会、12 月 4 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
- 27) 田中知明 (2013) RNA シークエンス解析を用いた癌抑制遺伝子 p53 のエネルギー・代謝調節機能の解明。第 36 回日本分子生物学会、12 月 4 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
- 28) 滝口朋子、橋本直子、横手幸太郎、田中知明 (2013) 動脈硬化性病変における Chk2-p53 経路を介した DNA 損傷応答機構の解析。(ポスター発表) 第 36 回日本分子生物学会、12 月 5 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
- 29) 鈴木佐和子、中山哲俊、鈴木穰、菅野純夫、曾我朋義、池田和博、井上聡、横手幸太郎、田中知明 (2013) p53 はミトコンドリア GLS2 を介してグルタミン代謝を制御し、癌抑制効果を発揮する。(ポスター発表)第 36 回日本分子生物学会、12 月 5 日、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
- 30) 田村愛、小出尚史、正司真弓、志賀明菜、河野貴史、滝口朋子、佐久間一基、樋口誠一郎、永野秀和、橋本直子、鈴木佐和子、齋藤佳子、吉田知彦、田中知明、横手幸太郎 (2013) 男性不妊を契機に発見された多発性内分泌腫瘍症 1 型の一例。第 14 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、9 月 28 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 31) 栗田健市、小出尚史、志賀明菜、河野

- 貴史、滝口朋子、佐久間一基、樋口誠一郎、永野秀和、橋本直子、鈴木佐和子、吉田知彦、井下尚子、田中知明、横手幸太郎 (2013) ステロイド療法が著効し下垂体機能が改善した産後発症の IgG4 関連下垂体炎の一例。第 14 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、9 月 28 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 32) 加藤尚也、河野貴史、滝口朋子、樋口誠一郎、佐久間一基、永野秀和、橋本直子、鈴木佐和子、小出尚史、齋藤佳子、吉田知彦、田中知明、横手幸太郎 (2013) 心不全を伴う高カテコラミン血症の管理に難渋した高齢者悪性褐色細胞腫の CVD 療法施工例。第 14 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、9 月 28 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 33) 松浦文香、佐久間一基、服部暁子、志賀明菜、河野貴史、滝口朋子、樋口誠一郎、永野秀和、橋本直子、鈴木佐和子、小出尚史、齋藤佳子、吉田知彦、田中知明、横手幸太郎 (2013) 多嚢胞性卵巣症候群(PCOS) と非古典型先天性副腎過形成(NC-CAH) の鑑別を要した 2 例の比較検討。第 14 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、9 月 28 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 34) 澤梨乃、滝口朋子、志賀明菜、河野貴史、永野秀和、橋本直子、鈴木佐和子、小出尚史、吉田知彦、齋藤佳子、笹野公伸、田中知明、横手幸太郎 (2013) 著明な男性化徴候を呈した副腎皮質癌の若年女性例と腫瘍における disorganized steroidogenesis 解析。第 14 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、9 月 28 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 35) 田中知明 (2013) ES/iPS 細胞における転写因子解析と p53 によるグルタミン代謝調節と ROS 制御機構。第 86 回日本内分泌学会学術総会、4 月 27 日、仙台国際センター(宮城県仙台市)
- 36) 鈴木佐和子、田中知明、横手幸太郎 (2013) 癌抑制遺伝子 p53 によるグルタミン代謝調節作用の新局面と癌・生活習慣病における役割。第 86 回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム 3 若手研究者シンポジウム、4 月 25 日、仙台国際センター(宮城県仙台市)
- 37) 鈴木佐和子、龍野一郎、鈴木穰、菅野純夫、田中知明、横手幸太郎 (2013) AIMA の臨床内分泌学的特徴と網羅的遺伝子発現解析。第 86 回日本内分泌学会学術総会、4 月 25 日仙台国際センター(宮城県仙台市)
- 38) 永野秀和、鈴木佐和子、中山哲俊、鈴木穰、菅野純夫、北川光洋、曾我朋義、横手幸太郎、田中知明 (2013) p53 下流遺伝子 DPYSL4 の癌抑制機能と癌における細胞内代謝調整作用。第 86 回日本内分泌学会学術総会、4 月 25 日、仙台国際センター(宮城県仙台市)
- 39) 滝口朋子、橋本直子、田中知明、横手幸太郎 (2013) DNA 損傷応答や COP9 シグナルを介したリン酸化による p53 と p73 の活性化機構と癌における役割。第 86 回日本内分泌学会学術総会、4 月 25 日、仙台国際センター(宮城県仙台市)
- 40) 齋藤佳子、滝口朋子、樋口誠一郎、佐久間一基、永野秀和、橋本直子、鈴木佐和子、小出尚史、吉田知彦、市川智彦、田中知明、横手幸太郎 (2013) サブクリニカルクッシング症候群(SCS)117 例のステロイド産性能と合併症・治療効果に関する検討。第 86 回日本内分泌学会学術総会、4 月 25 日、仙台国際センター(宮城県仙台市)
- 41) 佐久間一基、樋口誠一郎、滝口朋子、永野秀和、橋本直子、鈴木佐和子、齋藤佳子、吉田知彦、笹野公伸、田中知明、横手幸太郎 (2013) グルココルチコイド(GC)反応性を示した異所性 ACTH 産生褐色細胞種とその病態解析。第 86 回日本内分泌学会学術総会、4 月 25 日、仙台国際センター(宮城県仙台市)
- 42) 佐久間一基、永野秀和、鈴木佐和子、中山哲俊、橋本直子、滝口朋子、樋口誠一郎、鈴木穰、菅野純夫、田中知明、横手幸太郎 (2013) RNA-seq による p53 依存的代謝調整分子の探索的解析と鉄代謝調整分子 FDXR の NASH/NAFLD における役割。(ポスター発表) 第 86 回日本内分泌学会学術総会、4 月 25 日、仙台国際センター(宮城県仙台市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田中 知明 (TANAKA, Tomoaki)  
 千葉大学・大学院医学研究院・准教授  
 研究者番号：50447299