

機関番号：15401

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2008～2013

課題番号：20117012

研究課題名(和文) 活性酸素応答ホスファターゼに関連した細胞シグナル制御機構

研究課題名(英文) Cellular signaling systems regulated by oxidative stress and ROS-sensitive phosphatases

研究代表者

鎌田 英明(KAMATA, HIDEAKI)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・准教授

研究者番号：10233925

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 56,100,000円、(間接経費) 16,830,000円

研究成果の概要(和文)：活性酸素(ROS)による酸化ストレスは炎症応答で重要な役割を果たすが、この過程には転写因子NF- κ Bの活性化や細胞死の誘導が関連する。酸化ストレスに応答して核内のIKKがNF- κ B阻害タンパク質I κ Bをリン酸化非依存的に分解し、NF- κ Bが活性化される新たな機構を見いだした。このときに活性化されたNF- κ Bは遺伝子発現を抑制する因子として機能し、細胞死を亢進して組織障害を増悪化する作用を有していた。遺伝子改変マウスを用いた解析により、この応答は肝障害にも関与することが判明した。さらにROSによる新たな機構を介してRIP3タンパク質の分泌を制御して細胞死を制御することを見いだした。

研究成果の概要(英文)：Cross-talk between reactive oxygen species (ROS) and cellular signaling systems, including NF- κ B pathway, plays an important role in inflammation and cell death. IKKb phosphorylates I κ B and activates NF- κ B when cells are treated with proinflammatory cytokines. We found that the nuclear IKKb acts as an adaptor protein for I κ B ubiquitination and degradation for oxidative stress-induced NF- κ B activation. NF- κ B activation by the nuclear IKKb suppresses anti-apoptotic gene expression and promotes cell death. NF- κ B-mediated suppression of anti-apoptotic genes is involved in acetaminophen-induced liver injury in mice. ROS promote extracellular secretion of RIP3 and then regulate necroptosis.

研究分野：医歯薬学・複合新領域

科研費の分科・細目：基礎医学・生物分子科学

キーワード：酸化ストレス NF- κ B 活性酸素種 ユビキチン 紫外線 IKKb p38 CK2

1. 研究開始当初の背景

炎症応答では細胞内で産生された活性酸素(ROS)による酸化ストレスが重要な役割を果たす。腫瘍壊死因子(TNF)は転写因子NF- κ Bを活性化してさまざまな遺伝子発現を誘導して炎症を制御する。炎症に伴い組織内にはROSが産生されて酸化ストレスを生じるが、酸化ストレスによりさまざまなホスファターゼの活性が阻害されて細胞内のシグナル伝達系が駆動されることにより細胞応答が惹起される。この応答について興味深いのは、酸化ストレスと細胞内シグナル伝達系のクロストークである。まずNF- κ Bは細胞内のROS産生を抑制して酸化ストレスを軽減する方向に作用するが、逆にNF- κ Bは酸化ストレスやROSにより活性化される。酸化ストレスが負荷された状態での持続的なNF- κ Bの活性化は慢性炎症を引き起こして、非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などのさまざまな疾患の原因になると考えられている。しかし酸化ストレスやROSによるNF- κ Bの活性化機構は不明であり、その分子機構の解明が待たれていた。さらに酸化ストレスは細胞内シグナル経路が抑制してNF- κ Bの活性化を阻害することも知られている。NF- κ Bの活性は複数の経路を介した多重性の調節を受けており、この機構の解明が待たれている。

一方、ROSに応答したホスファターゼの抑制にともなう細胞内シグナル系の駆動は細胞死を誘導することが知られているが、このときに産生されたROSが惹起する細胞応答の詳細についても解明が待たれていた。とくにTNFによりアポトーシスやネクロトーシスによる細胞死が誘導されるが、これらの過程にはROSが密接に関連するが、このようなROSの産生と細胞死の誘導機構の関連も不明であった。

2. 研究の目的

(1) 細胞内で発生した酸化ストレスによるNF- κ Bの活性化誘導機構の解明をめざした。とくに酸化ストレスに応答したNF- κ Bの活性化におけるIKK β の役割について明らかにすることを目的とした。一方、酸化ストレスの応答したNF- κ Bの活性化についてはp38MAPキナーゼやカゼインキナーゼ2(CK2)の関与も報告されているが、これらのキナーゼの酸化ストレスに応答したNF- κ Bの活性化の機構の解明を目的とした。

(2) 細胞内シグナル系の駆動と酸化ストレスは肝障害やNASHなどの肝疾患にも関連する。マウスのモデル実験系を用いて肝障害や肝臓での炎症応答におけるNF- κ Bの活性制御機構、酸化ストレス、細胞内シグナル伝達系との関連について解析した。

(3) TNFによりROSが産生されるが、この過程にはRIP1やRIP3が関連する。さ

らにTNFによるネクロトーシスの誘導にはRIP1やRIP3が関連する。ROSがネクロトーシスやRIP1やRIP3に対して及ぼす作用と細胞応答の解明を目指した。

3. 研究の方法

IKK β 遺伝子や、IKK遺伝子、RelA遺伝子のノックアウトマウスに由来するマウス胎児繊維芽細胞(MEF)を用いてH2O2やUV照射による酸化ストレスの負荷や、TNFやIL-1などのサイトカインの刺激にともなう細胞内でのROS産生とタンパク質酸化修飾について解析した。さらに細胞内で駆動されるキナーゼの活性化やNF- κ Bの活性化についてウエスタンブロット等により解析し、遺伝子発現についてはマイクロアレイによる網羅解析やRT-PCR法等により解析した。マウスの肝障害や肝疾患との関連については、肝細胞特異的IKKノックアウトマウスや改変IKK遺伝子導入トランスジェニックマウスを作製し、このマウスにリポポリ多糖(LPS)やコンカナバリンA(ConA)やアセトアミノフェンを投与して肝障害や炎症性サイトカインの遺伝子発現を解析した。さらにNF- κ Bの活性制御についてはプロリン異性化酵素Pin1が関連することも知られている。Pin1のノックアウトマウスについてもNASHのモデル実験系により解析した。

4. 研究成果

(1) 酸化ストレスに応答した新規NF- κ B活性化機構の解明: ROSによる酸化ストレスは細胞内シグナル伝達系の複数の過程に多重的に作用することによりNF- κ Bの活性を制御するが、その詳細は明らかでなかった。活性化ループ上のシステイン残基の酸化修飾はIKK β のキナーゼ活性を阻害することが知られていたが、変異体を用いた解析の結果、H2O2はこの部位以外の複数の残基に作用することによりIKK β の活性を抑制することが判明した。さらにUV照射による酸化ストレスを負荷したところ、I κ Bの分解が誘導されてNF- κ Bが活性化されるが、驚くべきことにこの過程にはIKK β のキナーゼ活性化やI κ Bのリン酸化は関与しないことが判明した。このときにIKK β はI κ Bとさまざまなタンパク質との会合を介在するアダプター分子として機能しており、IKK β を介してI κ Bはユビキチンリガーゼ- TrCP に会合してユビキチン化をうけるとともに、p38MAPキナーゼやCK2によるリン酸化をうけて分解される。この結果として酸化ストレスに応答してNF- κ Bは持続的に活性化されることになるが、この過程は核内に存在するIKK β がなうことが判明した。

(2) 酸化ストレスに応答したNF- κ B活性化による細胞死の誘導: 興味深いことに、NF- κ Bの活性化はTNFやアドリマイシンなどのDNA障害薬による細胞死を抑制す

る作用を有するのに対して、この酸化ストレスに応答して核内の IKK β に依存した経路で活性化された NF- κ B は細胞死を促進することが判明した。TNF などにより活性化された NF- κ B は Bcl-xl などの抗アポトーシス遺伝子の発現を誘導して細胞死を抑制するのに対して、酸化ストレス応答経路で活性化された NF- κ B は転写抑制因子として機能しており、抗アポトーシス遺伝子の発現を抑制することが見いだされた。

(3) 肝障害・肝疾患における酸化ストレスの関連：NF- κ B の活性化と肝障害への関与を解析するために核内移行シグナル(NLS)と核外移行シグナル(NES)を付加した IKK β 変異遺伝子を肝細胞特異的に発現するマウスを作製し、このマウスにおける肝障害を解析した。LPS や ConA の投与による肝障害のレベルや炎症性サイトカインの発現に関しては NLS-IKK β 発現マウスと NES-IKK β 発現マウスとの間に差異は認められなかったが、アセトアミノフェンを投与したところ NLS-IKK β 発現マウスでは肝障害のレベルが上昇した。この結果からアセトアミノフェンにより肝細胞内で生じた酸化ストレスは、新規機構を介した NF- κ B の活性化により肝細胞死を増強させて障害を増悪化することが判明した。一方、NASH の発症には酸化ストレスと NF- κ B が関与する。とくに Pin1 は NF- κ B の活性化と酸化ストレスに関連する制御因子である。Pin1 のノックアウトマウスを用いてメチオニンコリン欠乏食による NASH の発症を解析したところ、Pin1 ノックアウトマウスでは NASH に対して抵抗性を示すことが判明した。酸化ストレスや NF- κ B の複合的作用が肝疾患に関連すると考えられた。

(4) ROS を介した細胞内タンパク質の新たな分泌機構と細胞死の抑制：IKK β や RelA をカスパーゼ阻害剤 zVAD 存在下に TNF で刺激するとネクロトーシスが誘導される。しかしながら多数の細胞ではネクロトーシスが誘導されずに細胞が生き残る。この時の細胞内のタンパク質の挙動を解析したところ、RIP3 が細胞外に放出されて細胞の生存が維持されていることが判明した。RIP3 にはタンパク質の細胞外分泌に必要なシグナルペプチド配列は存在しないことから、ROS に感受性の新規の細胞外タンパク質分泌機構が機能していると考えられた。この経路は RIP1 のキナーゼ阻害剤であるネクロスタチンにより抑制され、さらに RIP3 の下流で機能する MLKL に依存することも見いだされた。RIP1-RIP3-MLKL のシグナル経路はネクロトーシスを誘導する他に、タンパク質分泌を介在することが判明した。一方、RIP1-RIP3-MLKL の経路が活性化されると ROS の産生が誘導される。抗酸化剤により ROS 産生を阻害したところ、RIP3 の放出が抑制された。RIP3 が分泌されなかった細胞

を二次的に TNF で処理すると細胞死が促進されることが認められた。ROS はネクロトーシスを促進する因子であると同時に、細胞の生存を促進する方向にも作用する二面的な因子であることが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 22 件)

1. Hirofumi Okubo, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiya, Midori Fujishiro, Yusuke Nakatsu, Toshiaki Fukushima, Yasuka Matsunaga, Hideaki Kamata, Takashi Asahara, Yasuto Yoshida, Osamu Chonan, Misaki Iwashita, Fusanori Nishimura Tomoichiro Asano. Lactobacillus casei strain Shirota protects against non-alcoholic steatohepatitis development in a rodent model. American Journal Physiology-Gastrointestinal Liver Physiology, 305; 911-918 (2013) 査読有
2. Misaki Iwashita, Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Midori Fujishiro, Akifumi Kushiya, Toshiaki Fukushima, Sonoko Kumamoto, Takanori Shinjo, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura Tomoichiro Asano. Valsartan restores inflammatory response by macrophages in adipose hepatic tissues of LPS-infused mice. Adipocyte, 2; 28-32 (2013) 査読有
3. Akifumi Kushiya, Hideyuki Sakoda, Naohide Oue, Masamichi Okubo, Yusuke Nakatsu, Haruya Ono, Toshiaki Fukushima, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, Takako Kikuchi, Midori Fujishiro, Koichi Nishiyama, Hiroyuki Aburatani, Sakura Kushiya, Masaki Iizuka, Naoyuki Taki, Jeffrey Encinas, Kazuhiro Sentani, Narumi Ogonuki, Atsuo Ogura, Shoji Kawazu, Wataru Yasui, Yukihito Higashi, Hiroki Kurihara, Hideki Katagiri, Tomoichiro Asano. Resistin-Like Molecule Is Abundantly Expressed in Foam Cells Is Involved in Atherosclerosis Development. Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology, 33; 1986-1993 (2013) 査読有
4. Jun Zhang, Yusuke Nakatsu, Takanori Shinjo, Ying Guo, Hideyuki Sakoda, Takeshi Yamamoto, Yuichiro Otani, Hirofumi Okubo, Akifumi Kushiya, Midori Fujishiro, Toshiaki Fukushima, Yoshihiro Tsuchiya, Hideaki Kamata, Fusanori Tsuchiya, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, Hideki Katagiri, Shin-ichiro Takahashi, Hiroki Kurihara, Takafumi Uchida, Tomoichiro Asano. Par14 associates with IRS-1, thereby enhancing insulin-induced IRS-1 phosphorylation metabolic actions. Journal of Biological Chemistry, 288; 20692-20701 (2013) 査読有
5. Yuichiro Otani, Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Toshiaki Fukushima, Midori Fujishiro, Akifumi Kushiya, Hirofumi Okubo, Yoshihiro Tsuchiya, Haruya Ohno, Shin-ichiro Takahashi, Fusanori Nishimura, Hideaki Kamata, Hideki Katagiri,

Tomoichiro Asano. Integrator complex plays an essential role in adipose differentiation. *Biochemical Biophysical Research Communications*, 434; 197-202 (2013) 査読有

6. Kei Sakamoto, Yohko Hikiba, Hayato Nakagawa, Yoshihiro Hirata, Yoku Hayakawa, Hiroto Kinoshita, Wachiko Nakata, Kosuke Sakitani, Ryota Takahashi, Masao Akanuma, Hideaki Kamata, Shin Maeda. Promotion of DNA repair by nuclear IKK phosphorylation of ATM in response to genotoxic stimuli. *Oncogene* 32; 1854-1862 (2013) 査読有

7. 土谷佳弘, 鎌田英明「TNF-によるリン酸化シグナルと酸化ストレスのクロストークと細胞死」*医学の歩み* Vol.247,806-810 (2013) 査読無

8. Yusuke Nakatsu, Yuichiro Otani, Hideyuki Sakoda, Jun Zhang, Ying Guo, Hirofumi Okubo, Akifumi Kushiya, Midori Fujishiro, Takako Kikuchi, Toshiaki Fukushima, Haruya Ohno, Yoshihiro Tsuchiya, Hideaki Kamata, Akiko Nagamachi, Toshiya Inaba, Fusanori Nishimura, Hideki Katagiri, Shin-ichiro Takahashi, Hiroki Kurihara, Takafumi Uchida, Tomoichiro Asano. Role of Pin1 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Journal of Biological Chemistry*, 287; 44526-44535 (2012) 査読有

9. Sonoko Kumamoto, Akifumi Kushiya, Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Midori Fujishiro, Misaki Iwashita, Haruya Ohno, Jun Zhang, Ying Guo, Hiroyuki Aburatani, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, Tomoichiro Asano. Angiotensin receptor 1 blocker valsartan normalizes gene expression profiles of 3T3-L1 adipocytes altered by co-culture with LPS-treated RAW264.7 macrophages. *Obesity Research & Clinical Practice*, 6; 288-297(2012) 査読有

10. Misaki Iwashita, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiya, Midori Fujishiro, Haruya Ohno, Yusuke Nakatsu, Toshiaki Fukushima, Sonoko Kumamoto, Yoshihiro Tsuchiya, Takako Kikuchi, Hiroki Kurihara, Hiroshi Akazawa, Issei Komuro, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, Tomoichiro Asano. Valsartan, independently of AT1 receptor or PPAR, suppresses LPS-induced macrophage activation improves insulin resistance in cocultured adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology Metabolism*, 302; 286-296 (2012)

11. 鎌田英明「活性酸素によるリン酸化シグナルの制御と炎症・発がん」*実験医学増刊* Vol.30, 2786-2792 (2012) 査読無

12. 鎌田英明, 上原孝「発癌・神経細胞の生死に関わる細胞内 ROS シグナル」*細胞工学* (秀潤社) Vol.31, 165-170 (2012) 査読無

13. Akifumi Kushiya, Hirofumi Okubo, Hideyuki Sakoda, Takako Kikuchi, Midori Fujishiro, Hirokazu Sato, Sakura Kushiya, Misaki Iwashita, Fusanori Nishimura,

Toshiaki Fukushima, Yusuke Nakatsu, Hideaki Kamata, Shoji Kawazu, Yukihiro Higashi, Hiroki Kurihara, Tomoichiro Asano. Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation atherosclerosis development. *Arteriosclerosis, Thrombosis, Vascular Biology*, 32; 291-298(2011) 査読有

14. Naoki Numajiria, Kumi Takasawa, Tadashi Nishiy, Hirotaka Tanaka, Kazuki Ohno, Wataru Hayakawa, Mariko Asada, Hiromi Matsuda, Kaoru Azumi, Hideaki Kamata, Tomohiro Nakamura, Hideaki Hara, Masabumi Minami, Stuart A. Lipton, Takashi Uehara. On off system for PI3-kinase Akt signaling through S-nitrosylation of phosphatase with sequence homology to tensin (PTEN). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108; 10349-10354 (2011)

15. Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiya, Jun Zhang, Hiraku Ono, Midori Fujishiro, Takako Kikuchi, Toshiaki Fukushima, Masayasu Yoneda, Haruya Ohno, Nanao Horike, Machi Kanna, Yoshihiro Tsuchiya, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, Toshiaki Isobe, Takehide Ogihara, Hideki Katagiri, Yoshitomo Oka, Shin-ichiro Takahashi, Hiroki Kurihara, Takafumi Uchida, Tomoichiro Asano. Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase NIMA-interacting 1 associates with IRS-1 enhances insulin actions adipogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 286; 20812-20822 (2011) 査読有

16. Haruya Ohno, Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiya, Hiraku Ono, Midori Fujishiro, Yuichiro Otani, Hirofumi Okubo, Masayasu Yoneda, Toshiaki Fukushima, Yoshihiro Tsuchiya, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, Hiroki Kurihara, Hideki Katagiri, Yoshitomo Oka, Tomoichiro Asano. 4F2hc stabilizes GLUT1 protein increases glucose transport activity. *American Journal of Physiology; Cell Physiology*, 300; 1047-1054 (2011) 査読有

17. Yoshihiro Tsuchiya, Tomoichiro Asano, Keiko Nakayama, Tomohisa Kato Jr., Michael Karin, Hideaki Kamata. IKK β is an adaptor protein for β -TrCP mediated I κ B α ubiquitination in UV-induced NF- κ B activation. *Molecular Cell*, 39; 570-582 (2010) 査読有

18. Hideaki Kamata, Yoshihiro Tsuchiya, Tomoichiro Asano. I B is a positive negative regulator of NF- B activity during inflammation. *Cell Research*, 20; 1178-1180 (2010) 査読有

19. Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiya, Hiraku Ono, Midori Fujishiro, Nanao Horike, Masayasu Yoneda, Haruya Ohno, Yoshihiro Tsuchiya, Hideaki Kamata, Hidetoshi Tahara, Toshiaki Isobe, Fusanori Nishimura, Hideki Katagiri, Yoshitomo Oka, Toshiaki Fukushima, Shin-ichiro Takahashi, Hiroki Kurihara,

Takafumi Uchida, Tomoichiro Asano. Pin1 associates with induces translocation of CRTC2 to the cytosol, thereby suppressing CRE transcriptional activity. *Journal of Biological Chemistry*, 285; 33018-33027 (2010) 査読有

20. Masayasu Yoneda, Ying Guo, Haruya Ono, Yusuke Nakatsu, Jun Zhang, XingLong Cui, Misaki Iwashita, Sonoko Kumamoto, Yoshihiro Tsuchiya, Hideyuki Sakoda, Midori Fujishiro, Akifumi Kushiya, Yuko Koketsu, Takako Kikuchi, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, Tomoichiro Asano. Decreased SIRT1 expression LKB1 phosphorylation occurs with long-term high-fat diet feeding, in addition to AMPK phosphorylation impairment in the early phase. *Obesity Research Clinical Practice*, 4; 201-207 (2010) 査読有

21. Xinglong Cui, Akifumi Kushiya, Masayasu Yoneda, Yusuke Nakatsu, Ying Guo, Jun Zhang, Haruya Ono, Machi Kanna, Hideyuki Sakoda, Hiraku Ono, Takako Kikuchi, Midori Fujishiro, Masashi Shiomi, Hideaki Kamata, Hiroki Kurihara, Masatoshi Kikuchi, Shoji Kawazu, Fusanori Nishimura, Tomoichiro Asano. Macrophage foam cell formation is augmented in serum from patients with diabetic angiopathy. *Diabetes Research Clinical Practice*, 87; 57-63 (2010) 査読有

22. 鎌田英明「活性酸素によるリン酸化シグナル制御」*実験医学増刊* Vol.27, 2366-2372 (2009) 査読無

〔学会発表〕(計42件)

1. 土谷佳弘, 金本麻裕, 浅野知一郎, 鎌田英明「転写活性非依存性のRelAによるIKK β 活性制御機」第36回日本分子生物学会, 神戸, 2013.12.5.

2. 福嶋俊明, 吉原英人, 古田遥佳, 伯野史彦, 千田和広, 佐伯泰, 田中啓二, 伊藤昭博, 田稔, 中津祐介, 鎌田英明, 高橋伸一郎, 浅野知一郎「Nedd4-IRS2複合体の形成機構とこの複合体が前立腺がん細胞の過増殖に果たす役割」第36回日本分子生物学会, 神戸, 2013.12.5.

3. 金本麻裕, 土谷佳弘, 浅野知一郎, 鎌田英明「TNFに应答したRIP1/RIP3複合体形成における活性酸素種(ROS)の関与と細胞の生と死の制御」第36回日本分子生物学会, 神戸, 2013.12.4.

4. 中津祐介, 岩下未咲, 松永泰花, 福嶋俊明, 迫田秀之, 櫛山 暁史, 鎌田英明, 内田隆史, 高橋伸一郎, 浅野知一郎「プロリン異性化酵素Pin1による新規AMPK機能制御機構の解明」第36回日本分子生物学会, 神戸, 2013.12.4.

5. 松永泰花, 中津祐介, 福嶋俊明, 大久保博史, 迫田秀之, 土谷佳弘, 鎌田英明, 徳永文稔, 岩井一宏, 浅野知一郎「非アルコール性脂肪肝炎発症におけるLUBACの形成の解析」第36回日本分子生物学会, 神戸, 2013.12.4.

6. 土谷佳弘, 金本麻裕, 浅野知一郎, 鎌田英明「ストレス応答による核内IKKを介したNF- κ B活性化と細胞死」第86回日本生化学会合同大会 横浜, 2013.9.13.

7. 土谷佳弘, 金本麻裕, 浅野知一郎, 鎌田英明「ストレス応答による核内IKKを介したNF- κ B活性化と細胞死」第86回日本生化学会合同大会 横浜, 2013.9.13.

8. 金本麻裕, 土谷佳弘, 浅野知一郎, 鎌田英明「腫瘍壊死因子(TNF)に应答したネクロトーシス誘導キナーゼRIP-3の細胞外分泌による細胞死の制御」第86回日本生化学会合同大会 横浜, 2013.9.13.

9. 鎌田英明「TNFに連関したシグナル系のレドックス制御と細胞死」第85回日本生化学会合同大会シンポジウム, 福岡, 2012.12.15.

10. 土谷佳弘, 金本麻裕, 菅野雅元, 浅野知一郎, 鎌田英明「IKK β の脱リン酸化反応における転写因子RelAの関与」第85回日本生化学会合同大会ワークショップ, 福岡, 2012.12.16.

11. 金本麻裕, 土谷佳弘, 浅野知一郎, 鎌田英明「腫瘍壊死因子(TNF α)に应答した細胞死とRIP1とRIP3の発現変化」第85回日本生化学会合同大会 福岡, 2012.12.16.

12. 土谷佳弘, 金本麻裕, 菅野雅元, 浅野知一郎, 鎌田英明, Stress-induced NF- κ B activation mediated by the nuclear IKK cell death, 第35回日本分子生物学会, 福岡, 2012.12.13.

13. Yoshihiro Tsuchiya, Tomoichiro Asano, Keiko Nakayama, Tomohisa Kato, Jr., Michael Karin, Hideaki Kamata. Nuclear IKK β acts as an adaptor protein for I κ B α ubiquitination degradation in UV-oxidative stress-induced NF- κ B activation. Keystone Symposium, "NF-kappaB Signaling Biology: From Bench to Bedside" Whistler, British Columbia, Canada, 2012.3.25

14. 土谷佳弘, 浅野知一郎, 菅野雅元, 鎌田英明「IKK β の多重的活性制御機構-転写因子p65によるネガティブフィードバックとレドックス制御の関与」第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011.12.16

15. Kei Sakamoto, Yohko Hikiba, Yoshihiro Hirata, Masao Akanuma, Hideaki Kamata Shin Maeda. Nuclear IKK phosphorylates ATM in response to genotoxic stimuli, which promotes DNA repair. 第34回日本分子生物学会年会ワークショップ, 横浜, 2011.12.15

16. 中津祐介, 張君, 大久保博史, 福嶋俊明, 迫田秀之, 藤城緑, 櫛山暁史, 高橋伸一郎, 鎌田英明, 栗原裕基, 内田隆史, 浅野知一郎「非アルコール性脂肪性肝炎発症における肝および血球系細胞のプロリン異性化酵素Pin1の役割」第34回日本分子生物学会年会, 横浜, 2011.12.14

17. 浅野知一郎, 中津祐介, 山本屋武, 藤城緑, 櫛山暁史, 郭瑩, 張君, 福嶋俊明, 鎌田英明, 栗原裕基, 内田隆史, 迫田秀之「プロリン異性化酵素Par14とPin1のインスリン

シグナルと糖・脂質代謝における役割」第34回日本分子生物学会年会，横浜，2011.12.14

18. 中津祐介，張君，大久保博史，福嶋俊明，迫田秀之，櫛山暁史，鎌田英明，内田隆史，浅野知一郎「非アルコール性脂肪性肝炎発症におけるプロリン異性化酵素Pin1の役割」第84回日本生化学会大会，京都，2011.9.24

19. 福嶋俊明，吉原英人，伯野史彦，佐伯泰，田中啓二，伊藤昭博，中津祐介，鎌田英明，高橋伸一郎，浅野知一郎「肝細胞においてNedd4はインスリン受容体基質(IRS)-2のユビキチン化を介してインスリンシグナルを増強する」第84回日本生化学会大会，京都，2011.9.23

20. 金本麻裕，土谷佳弘，浅野知一郎，鎌田英明「Ubiquitin-like domain(ULD)内におけるL353A変異体を用いたIKK β タンパク質分解機構の解析」第84回日本生化学会大会，京都，2011.9.22

21. 中津祐介，張君，福嶋俊明，迫田秀之，櫛山暁史，藤城緑，大野晴也，大久保博史，大谷裕一郎，福嶋俊明，鎌田英明，内田隆史，浅野知一郎「肥満、脂肪肝およびNASH発症におけるプロリンイソメラーゼPin1の関与」第52回日本生化学会中国四国支部会，広島，2011.5.14

22. 福嶋俊明，吉原英人，伯野史彦，佐伯泰，田中啓二，伊藤昭博，中津祐介，鎌田英明，高橋伸一郎，浅野知一郎「Nedd4によるインスリン受容体基質(IRS)のユビキチン化はインスリン・IGF-Iシグナルを増強する」第52回日本生化学会中国四国支部会，広島，2011.5.14

23. Yoshihiro Tsuchiya Hideaki Kamata. IKK act as an adaptor protein for I κ B ubiquitination degradation in UV-induced NF- κ B activation; possible involvement in the TNF signaling. 13th International TNF Conference, Awajishima, Japan, 2011.5.17

24. 鎌田英明，土谷佳弘，浅野知一郎「NF- κ Bと活性酸素(ROS)シグナルに関連したタンパク質のリン酸化と分解による細胞応答」第33回日本分子生物学会・第83回日本生化学会合同大会ワークショップ，神戸，2010.12.9

25. 土谷佳弘，浅野知一郎，鎌田英明「細胞内ストレスにตอบสนองした核内IKK β を介した新規NF- κ B活性化機構」第33回日本分子生物学会・第83回日本生化学会合同大会，神戸，2010.12.9

26. 中津祐介，迫田秀之，櫛山暁史，張君，福嶋俊明，内田隆史，鎌田英明，浅野知一郎「エネルギー状態によるCRTC3の発現制御と脂肪分化における役割の解明」第33回日本分子生物学会・第83回日本生化学会合同大会，神戸，2010.12.10

27. 大崎慶子，中津祐介，迫田秀之，櫛山暁史，大野晴也，渡辺俊明，内田隆史，福嶋俊明，鎌田英明，浅野知一郎「新規Pin1結合タンパク質Trk-fused geneはAktの活性化を促進する」第33回日本分子生物学会・第83回日本生化学会合同大会，神戸，2010.12.10

28. 鎌田英明，土谷佳弘「Nuclear IKK β acts as an adaptor protein for I κ B α degradation

in UV-induced NF- κ B activation」第69回日本癌学会学術総会，大阪，2010.9.24

29. Yusuke Nakatsu, Nanao Horike, Akifumi Kushiya, Hideyuki Sakoda, Haruya Ohno, Machi Kanna, Hideaki Kamata, Hiroki Kurihara, Takafumi Uchida, Tomoichiro Asano. Peptidyl prolyl cis/trans isomerase Pin1 interacts with CRTC2 regulates gluconeogenesis. 70th American Diabetes Association, Orlando, Florida, USA, 2010.6. 27

30. Hideaki Kamata. Nuclear IKK β acts as an adaptor protein for I κ B α degradation in UV-induced NF- κ B activation promotes cell death. International Symposium on the Innovation for Health Sustainable Life" Hiroshima University, Japan, 2010.3.9

31. 土谷佳弘，浅野知一郎，中山啓子，加藤友久，Michael Karin，鎌田英明「核内IKKを介したNF- κ B活性化による細胞死亢進」第32回日本分子生物学会年会，横浜，2009.12.9

32. 土谷佳弘，浅野知一郎，中山啓子，加藤友久，Michael Karin，鎌田英明「細胞内ストレスにตอบสนองした核内IKK β を介した新規NF- κ B活性化機構」第82回日本生化学会，神戸，2009.10.23

33. Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiya, Midori Fujishiro, Masayasu Yoneda, Haruya Ohno, Hideaki Kamata, Takafumi Uchida, Tomoichiro Asano, Pin1 Binds to IRS-1, Functions as a Nutrient-Sensing Enhancer of Insulin Signaling, 69th American Diabetes Association, New Orleans, Louisiana, USA, 2009. 6. 8

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鎌田 英明 (KAMATA Hideaki)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・准教授
研究者番号：10233925

(2) 研究分担者

浅野 知一郎 (ASANO Tomoichiro)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：70242063

中津 祐介 (NAKATSU Yusuke)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教
研究者番号：20452584

米田 真康 (YOEDA Masayasu)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・助教
研究者番号：30508130