

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04692

研究課題名(和文)核内レドックス制御機構とその破綻がもたらす病態の解明

研究課題名(英文) Nuclear redox regulation and its roles in pathological basis of aging-related diseases

研究代表者

本橋 ほづみ (Motohashi, Hozumi)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：00282351

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：ゲノムDNAが収納されている核では、エピゲノム制御やDNAの複製・修復に伴い、活発な酸化還元反応が起こっていることが明らかになってきた。しかし、核内のレドックスバランスの制御機構とその破綻がもたらす病態には不明な点が多い。そこで、本研究では、内因性親電子性物質がもたらすゲノム・エピゲノムへの影響を明らかにすることを目的として、解毒酵素ADH5とDNA修復因子FANCD2の機能的連関を明らかにするとともに、ADH5の酵素活性のレドックス制御機構の解明に挑んだ。

研究成果の概要(英文)：It has been recognized that various active redox reactions take place in the nucleus together with epigenetic regulation and DNA recombination and repair. However, regulatory mechanisms of these intranuclear redox reactions as well as pathological conditions caused by their defects have not been well understood. In this study, we aimed at clarifying effects of endogenous electrophiles on genome and epigenome. Functional relations between ADH5, which is a detoxification enzyme of formaldehyde, and FANCD2, which is one of the DNA repair factors, were examined. And redox-sensitive regulatory mechanisms of ADH5 enzymatic activity were also examined.

研究分野：生化学・分子生物学

キーワード：内因性親電子性物質 ホルムアルデヒド DNA損傷 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

エピゲノム制御に伴うヒストン脱メチル化反応により、核内では反応性が高い親電子性物質であるホルムアルデヒドが発生する。ヒストンや DNA 脱メチル化過程を担う Jumonji タンパク質や TET タンパク質の活性中心に存在する Fe 原子は、非常に酸化力が強い IV 価の状態となり反応を触媒する。ヘリカーゼや DNA ポリメラーゼは鉄-硫黄クラスターを有しており、酵素反応に伴い電子の動きがあると考えられている。このように核内では、これまで考えられている以上に活発な酸化還元反応が起こっており、核内レドックスバランスの恒常性維持が健全な核機能の発現に重要であると予想される。実際、ニワトリ DT40 細胞は、ホルムアルデヒドの代謝を担うアルコールデヒドロゲナーゼ 3 (Adh3) と DNA クロスリンク (ICL) 障害の修復を担うファンコニ貧血 (FA) 経路の因子を同時に欠失すると増殖できず死滅する (Rosado et al., Nat Struct Mol Biol 2011)。これは、内因性ホルムアルデヒドの代謝が障害されると、核内で重篤な ICL 障害が発生することを示している。しかし、生体において、ホルムアルデヒドに代表される内因性親電子性物質がもたらす遺伝毒性の実態は明らかでない。また、そのような親電子性物質は、核内のタンパク質にも作用してその機能変換をもたらすと予想されるが、その実態も不明である。

申請者はこれまで、CNC 因子と sMaf が形成するヘテロ 2 量体転写因子の生体内機能の解明に挑み、CNC 因子の一つである Nrf2 が親電子性毒物や活性酸素種に対する生体防御機構において中心的な役割を果たすことを明らかにしてきた。中でも、グルタチオン (GSH) 合成とその還元は、Nrf2 による生体防御機構の主要な柱の一つである。グルタチオンは、さまざまな抗酸化機能を担っているが、ホルムアルデヒドの代謝においても重要である。ホルムアルデヒドは GSH と非酵素的に結合してヒドロキシメチルグルタチオンになり、それが Adh3 により酸化され、さらにギ酸と GSH に加水分解されることで、ホルムアルデヒドの毒性が回避される。したがって、ホルムアルデヒドの代謝は、Adh3 と Nrf2 に大きく依存すると考えられ、実際、申請者は、*Adh3:Nrf2* 二重欠損マウス由来のマウス線維芽細胞 (MEF) で、GSH が減少し、ホルムアルデヒドが増加することを見だし、*Adh3:Nrf2* 二重欠損マウスが、酸化ストレスに対して特に脆弱であることを見いだした。

2. 研究の目的

これらの結果に基づき、本研究では、NRF2 と ADH3 の機能低下がもたらす核内レドックスバランスの変化とゲノムの攪乱 (genotoxicity) ・ エピゲノムの攪乱 (epigenotoxicity) を明らかにすることを目的とした。そして、それらが細胞の老化や

ん化、機能障害をもたらす病態の形成に関与する可能性を検討した。

3. 研究の方法

(1) 細胞内レドックスバランスの評価

核内で発生する内因性親電子性物質の主要なものとしてホルムアルデヒドに着目した。WT MEF、*Nrf2*^{-/-} MEF、*Adh3*^{-/-} MEF、*Adh3*^{-/-}:*Nrf2*^{-/-} MEF を用いて、細胞全体におけるホルムアルデヒドを 2,4-dinitrophenylhydrazine で誘導体化した後 LC-MS/MS により定量した。次に核内での評価をこころみた。さらに、レドックスバランスを評価するための蛍光プローブを用いた評価も試みた。

(2) 内因性親電子ストレスによる genotoxicity の検討

Fancd2 欠損マウスを作成し、*Nrf2* 欠損マウス、*Keap1* ノックダウンマウスとそれぞれ交配を実施した。また、条件つき *Fancd2* 欠損マウスの作成も行い、条件付き *Nrf2* 欠損マウス、条件付き *Keap1* 欠損マウスとそれぞれ交配した。条件付き遺伝子欠損マウスは、造血組織特異的に Cre リコンビナーゼが発現する *Vav1-Cre* マウスとさらに交配することで、造血組織特異的に遺伝子改変を行った。これらのマウスを用いて、造血幹細胞の動態、ストレス応答状態などを解析した。

(3) エピゲノム代謝回転の可能性の探索

通常状態の細胞において発生する内因性アルデヒドの多くは、ヒストン脱メチル化により発生するホルムアルデヒドであると想定される。これまでに、造血幹細胞では、*Fancd2:Adh5* 二重欠損により、DNA 損傷が発生して細胞障害が顕著に認められることが報告されている。一方、成熟した造血細胞ではあまり顕著な影響は認められていない。内因性ホルムアルデヒドの発生が多いということは、ヒストンの脱メチル化・メチル化のターンオーバーが活発であると考えられ、*Fancd2:Adh5* 二重欠損がもたらす細胞障害の程度はヒストンメチル化のターンオーバー、すなわち、エピゲノム代謝回転を反映するといえる。そこで、エピゲノム代謝回転が、細胞の状態 (通常状態、老化、がん化など) により変化する可能性を探るため、条件付き *Fancd2:Adh5* 二重欠損マウスを作成し、若齢と高齢とで 2 重欠損状態がもたらす障害の程度を比較することを目指した。

条件付き *Fancd2* 欠損マウスを、*Adh5* 欠損マウスと交配して作成した条件付き 2 重欠損マウスに対して、誘導的 Cre リコンビナーゼ発現マウス *Ubc-CreERT2* を交配して、タモキシフェン誘導性に、*Fancd2:Adh5* 二重欠損状態の作成を試みた。誘導的遺伝子改変の効率をモニタリングするために、さらに、*Rosa-tdTomato* マウスを交配し、Cre リコンビナーゼの作用した細胞を *tdTomato* 蛍光で標識することにした。

(4) ミトコンドリア機能における活性イオウ種の役割の検討

パースルフィドは内因性親電子性物質に対する防御系として重要な役割を担っていることが想定されている。しかし、その産生機構、責任酵素については不明な点が多かった。最近、ミトコンドリア酵素の一つである CARS2 がパースルフィド産生において主要な役割を果たしていることが明らかになった。そして、CARS2 が産生するパースルフィドがミトコンドリアの膜電位形成と酸素消費の促進に必要であることがわかった。さらに、CARS2 機能抑制によりミトコンドリアからの硫化水素産生、チオ硫酸イオン産生が抑制されることもわかった。NRF2 の活性化は、細胞内へのシステインの取り込みを促進することでミトコンドリアにおけるイオウ代謝を活性化すると予想し、NRF2 が活性化している細胞としていない細胞のイオウ代謝物を定量して比較した。

4. 研究成果

(1) 細胞内レドックスバランスの評価

WT MEF、*Nrf2*^{-/-} MEF、*Adh3*^{-/-} MEF、*Adh3*^{-/-}:*Nrf2*^{-/-} MEF を用いて、まず細胞全体におけるホルムアルデヒドを 2,4-dinitrophenylhydrazine で誘導体化した後 LC-MS/MS により定量したところ、予想通り、*Adh3*^{-/-} MEF、*Adh3*^{-/-}:*Nrf2*^{-/-} MEF におけるホルムアルデヒドの蓄積が認められた。それに伴い、活性イオウ種である GSH、GSSH、Cys-SH、Cys-SSH のレベルの低下が認められた。

次に核内での評価をこころみたが、質量顕微鏡の解像度が十分ではないことが判明し、直接の検出は断念した。レドックスバランスを評価するための蛍光プローブを用いた評価についても余り明確な定量的な差異がみとめられず、評価が難しかった。

(2) 内因性親電子ストレスによる genotoxicity の検討

Fancd2 が欠損した場合、いずれも造血細胞における DNA 損傷マーカーである γ H2AX や活性酸素種レベルの上昇が認められた。一方、*Nrf2* 遺伝子欠損は、その傾向を助長し、*Keap1* 遺伝子欠損はその傾向を改善する傾向がみとめられたが、予想に反してその程度はあまり顕著ではなかった。また、造血幹細胞、前駆細胞の数については、*Fancd2* 単独欠損マウスで減少が顕著であったが、*Keap1* ノックダウンとの交配によりその減少がやや改善する傾向にあった。

造血幹細胞の機能を調べるため、これらマウスの長期造血幹細胞を分取してコロニーアッセイを実施した。*Fancd2* 欠損の造血幹細胞は、マイトマイシン C のような DNA 損傷を直接誘導する試薬に対して極度に感受性が高かったが、それは、NRF2 の活性化によりレスキューされることはなかった。一方、過酸化水素に対する感受性も *Fancd2* 欠損の

造血幹細胞では高い傾向があったが、これは NRF2 の活性化によりややレスキューされる傾向が認められた。

(3) エピゲノム代謝回転の可能性の探索

Fancd2:*Adh5*:*Rosa*-*tdTomato*:*Ubc-CreERT2* マウスに対してタモキシフェンを 1 週間連続投与して、その後 2 週間たったところで屠殺し、各臓器の *tdTomato* 蛍光の発現と貧血の程度を検討した。造血組織においては、タモキシフェンを投与していない状態にもかかわらず、*CreERT2* の活性のリークがあり、*tdTomato* 陽性細胞が 5 割程度もみとめられ、これは、タモキシフェン投与によっても増加しなかった。他の臓器、肝臓や腎臓、肺などは、タモキシフェン非投与時の *tdTomato* のリークはほとんどなく、タモキシフェン投与により *tdTomato* の発現がみとめられた。一方、*Ross*-*tdTomato* マウスを *Ubc-CreERT2* マウスと交配しない状態でしらべてみても、造血細胞での *tdTomato* 陽性細胞はみとめられなかった。以上のことから、*Ubc-CreERT2* がなんらかの理由で造血組織に特異的にタモキシフェン非投与時においても活性化してしまったものと考えられる。

Fancd2:*Adh5* 二重欠損により最も顕著な障害がみとめられる細胞系列が造血細胞であることから、やはり、造血細胞での評価を行うべきであると考え、異なる誘導的 Cre 発現マウスを使用することにした。*Gata1* 遺伝子の遺伝子発現制御領域を一部改変して、造血幹細胞で特異的に *CreERT2* を発現する、*MG-CreERT2* マウスを利用し、条件つき *Fancd2*:*Adh5* 二重欠損マウスとの交配をすすめた。現在、マウスの繁殖をすすめており、若齢マウスと高齢マウスとで誘導的な *Fancd2*:*Adh5* 二重欠損がもたらす造血障害の程度を比較する予定である。

(4) ミトコンドリア機能における活性イオウ種の役割の検討

NRF2 が活性化している細胞としていない細胞のイオウ代謝物を定量して比較したところ、NRF2 の活性が高い細胞群ではいずれもミトコンドリアからの硫化水素産生、チオ硫酸イオン産生が促進されていることがわかった。さらに、これらの細胞で NRF2 をノックダウンすると硫化水素、チオ硫酸イオンのレベルが低下したことから、NRF2 がこれら活性イオウ種の産生を促しているものと予想される。また、単離ミトコンドリアを用いてそこから放出されるイオウ代謝物を測定した場合も、NRF2 ノックダウン細胞から得られたミトコンドリアは、NRF2 が活性化している細胞からえられたものに比較して、活性イオウ種の産生が低下していることがわかった。以上から、NRF2 はミトコンドリアにおける活性イオウ種の代謝を促進し、ミトコンドリア機能を強化していると予想される。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 28 件) 以下すべて査読あり

1. Morita M, Sato T, Nomura M, Sakamoto Y, Inoue Y, Tanaka R, Ito S, Kurosawa K, Yamaguchi K, Sugiura Y, Takizaki H, Yamashita Y, Katakura R, Sato I, Kawai M, Okada Y, Watanabe H, Kondoh G, Matsumoto S, Kishimoto A, Obata M, Matsumoto M, Fukuhara T, **Motohashi H**, Suematsu M, Komatsu M, Nakayama KI, Watanabe T, Soga T, Shima H, Maemondo M, Tanuma N. PKM1 Confers Metabolic Advantages and Promotes Cell-Autonomous Tumor Cell Growth. **Cancer Cell** 33(3):355-367.e7, 2018. doi: 10.1016/j.ccell.2018.02.004.
2. Yoshida E, Suzuki T, Morita M, Taguchi K, Tsuchida K, **Motohashi H**, Doita M, Yamamoto M. Hyperactivation of Nrf2 leads to hypoplasia of bone in vivo. **Genes Cells** 2018 Mar 15. doi: 10.1111/gtc.12579.
3. Murakami S, Suzuki T, Yokoyama W, Yagi S, Matsumura K, Nakajima Y, Harigae H, Fukamizu A, **Motohashi H**. Nucleomethylin deficiency impairs embryonic erythropoiesis. **J Biochem** 163, 413-423, 2018. doi: 10.1093/jb/mvx086.
4. Akaike T, Ida T, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, **Motohashi H**. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. **Nat Commun** 8, 1177, 2017.
5. Shimizu T, Uchida C, Shimizu R, **Motohashi H**, Uchida T. Prolyl isomerase Pin1 promotes proplatelet formation of megakaryocytes via tau. **Biochem Biophys Res Commun** 493, 946-951, 2017.
6. Rodrigues-Moreira S, Moreno SG, Ghinatti G, Lewandowski D, Hoffschir F, Ferri F, Gallouet A-S, Gay D, **Motohashi H**, Yamamoto M, Joiner MC, Gault N, Romeo P-H. Low-dose irradiation promotes persistent oxidative stress and decreases self-renewal in hematopoietic stem cells. **Cell Rep** 20, 3199-3211, 2017.
7. Murakami S, Suzuki T, Harigae H, Romeo PH, Yamamoto M, **Motohashi H**. NRF2 activation impairs quiescence and bone marrow reconstitution capacity of hematopoietic stem cells. **Mol Cell Biol** 37(19), pii: MCB.00086-17, 2017. doi: 10.1128/MCB.00086-17.
8. Kitamura H, Onodera Y, Murakami S, Suzuki T, **Motohashi H**. IL-11 contribution to tumorigenesis in an NRF2 addiction cancer model. **Oncogene** 36, 6315-6324, 2017. doi: 10.1038/onc.2017.236.
9. Suzuki T, Murakami S, Biswal SS, Sakaguchi S, Harigae H, Yamamoto M, **Motohashi H**. Systemic activation of NRF2 alleviates lethal autoimmune inflammation in Scurfy mice. **Mol Cell Biol** 37(15), pii: e00063-17, 2017. doi: 10.1128/MCB.00063-17.
10. Alam MM, Okazaki K, Nguyen LTT, Ota N, Kitamura H, Murakami S, Shima H, Igarashi K, Sekine H, **Motohashi H**. Glucocorticoid receptor signaling represses the antioxidant response by inhibiting histone acetylation mediated by the transcriptional activator NRF2. **J Biol Chem** 292(18), 7519-7530, 2017. doi: 10.1074/jbc.M116.773960.
11. Jung M, Kasamatsu S, Matsunaga T, Akashi S, Ono K, Nishimura A, Morita M, Abdul Hamid H, Fujii S, Kitamura H, Sawa T, Ida T, **Motohashi H**, Akaike T. Protein polysulfidation-dependent persulfide dioxygenase activity of ethylmalonic encephalopathy protein 1. **Biochem Biophys Res Commun** 480(2), 180-186, 2016. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.022.
12. Irokawa H, Tachibana T, Watanabe T, Matsuyama Y, **Motohashi H**, Ogasawara A, Iwai K, Naganuma A, Kuge S. Redox-dependent Regulation of Gluconeogenesis by a Novel Mechanism Mediated by a Peroxidatic Cysteine of Peroxiredoxin. **Sci Rep** 6, 33536, 2016. doi: 10.1038/srep30707.
13. Saigusa D, Okamura Y, Motoike IN, Katoh Y, Kurosawa Y, Saijyo R, Koshiba S, Yasuda J, **Motohashi H**, Sugawara J, Tanabe O, Kinoshita K, Yamamoto M. Establishment of Protocols for Global Metabolomics by LC-MS for Biomarker Discovery. **PLoS One** 11(8), e0160555, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0160555. eCollection 2016.
14. Koshiba S, Motoike I, Kojima K, Hasegawa T, Shirota M, Saito T, Saigusa D, Danjoh I, Katsuoka F, Ogishima S, Kawai Y, Yamaguchi-Kabata Y, Sakurai M, Hirano S, Nakata J, **Motohashi H**, Hozawa A, Kuriyama S, Minegishi N, Nagasaki M, Takai-Igarashi T, Fuse N, Kiyomoto H, Sugawara J, Suzuki Y, Kure S, Yaegashi N, Tanabe O, Kinoshita K, Yasuda J, Yamamoto M. The structural origin of metabolic quantitative diversity. **Sci Rep** 6, 31463, 2016. doi: 10.1038/srep31463.
15. Mochizuki M, Tamai K, Imai T, Sugawara S, Ogama N, Nakamura M, Matsuura K, Yamaguchi K, Satoh K, Sato I, **Motohashi H**, Sugamura K, Tanaka N. CD271 regulates

- the proliferation and motility of hypopharyngeal cancer cells. **Sci Rep** 6, 30707, 2016. doi: 10.1038/srep30707.
16. Saito T, Ichimura Y, Taguchi K, Suzuki T, Mizushima T, Takagi K, Hirose Y, Nagahashi M, Iso T, Fukutomi T, Ohishi M, Endo K, Uemura T, Nishito Y, Okuda S, Obata M, Kouno T, Imamura R, Tada Y, Obata R, Yasuda D, Takahashi K, Fujimura T, Pi J, Lee M-S, Ueno T, Ohe T, Mashino T, Wakai T, Kojima H, Okabe T, Nagano T, **Motohashi H**, Waguri S, Soga T, Yamamoto M, Tanaka K, Komatsu M. p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming. **Nat Commun** 7, 12030, 2016. doi: 10.1038/ncomms12030.
 17. Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Hayashi M, Sekine H, Tanaka N, Moriguchi T, **Motohashi H**, Nakayama K, Yamamoto M. NRF2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. **Nat Commun** 7, 11624, 2016. doi: 10.1038/ncomms11624
 18. Honkura Y, Matsuo H, Murakami S, Sakiyama M, Mizutani K, Shiotani A, Yamamoto M, Morita I, Shinomiya N, Kawase T, Katori Y, **Motohashi H**. NRF2 is a key target for prevention of noise-induced hearing loss by reducing oxidative damage of cochlea. **Sci Rep** 6, 19329, 2016. doi: 10.1038/srep19329.
 19. Ando R, Shima H, Tamahara T, Sato Y, Watanabe-Matsui M, Kato H, Sax N, **Motohashi H**, Taguchi K, Yamamoto M, Nio M, Maeda T, Ochiai K, Muto A, Igarashi K. The transcription factor Bach2 is phosphorylated at multiple sites in murine B cells but a single site prevents its nuclear localization. **J Biol Chem** 291, 1826-1840, 2016. doi: 10.1074/jbc.M115.661702.
 20. Ito A, Shimazu T, Maeda S, Shah AA, Tsunoda T, Iemura S, Natsume T, Suzuki T, **Motohashi H**, Yamamoto M, Yoshida M. The subcellular localization and activity of cortactin is regulated by acetylation and interaction with Keap1. **Sci Signal** 8(404), ra120, 2015. doi: 10.1126/scisignal.aad0667.
 21. Sekine H, Okazaki K, Ota N, Shima H, Katoh Y, Suzuki N, Igarashi K, Ito M, **Motohashi H***, Yamamoto M. The Mediator subunit MED16 transduces NRF2-activating signals into antioxidant gene expression. **Mol Cell Biol** 36, 407-420, 2016. (*corresponding author) doi: 10.1128/MCB.00785-15.
 22. Santoso A, Kikuchi T, Tode N, Hirano T, Komatsu R, Damayanti T, **Motohashi H**, Yamamoto M, Kojima T, Uede T, Nukiwa T, Ichinose M. Syndecan 4 mediates Nrf2-dependent expansion of bronchiolar progenitors that protect against lung inflammation. **Mol Therapy** 24, 41-52, 2016. doi: 10.1038/mt.2015.153.
 23. Hayashi M, Takai J, Yu L, **Motohashi H**, Moriguchi T, Yamamoto M. Whole-body in vivo monitoring of inflammatory diseases exploiting human interleukin 6-luciferase transgenic mice. **Mol Cell Biol** 35, 3590-3601, 2015. doi: 10.1128/MCB.00506-15.
 24. Ota C, Yamada M, Fujino N, **Motohashi H**, Tando Y, Takei Y, Suzuki T, Takahashi T, Kamata S, Makiguchi T, Yamaya M, Kubo H. Histone deacetylase inhibitor restores surfactant protein-C expression in alveolar-epithelial type II cells and attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in vivo. **Exp Lung Res** 41, 422-434, 2015. doi: 10.3109/01902148.2015.
 25. Agrawal SA, Anand D, Siddam AD, Kakrana A, Dash S, Scheiblin DA, Dang CA, Terrell AM, Waters SM, Singh A, **Motohashi H**, Yamamoto M, Lachke SA. Compound mouse mutants of bZIP transcription factors Mafg and Mafk reveal a regulatory network of non-crystallin genes associated with cataract. **Hum Genet** 134, 717-735, 2015. doi: 10.1007/s00439-015-1554-5.
 26. Goto M, Kitamura H, Alam MM, Ota N, Haseba T, Akimoto T, Shimizu A, Takano-Yamamoto T, Yamamoto M, **Motohashi H**. Alcohol dehydrogenase 3 contributes to the protection of liver from nonalcoholic steatoph hepatitis. **Genes Cells** 20, 464-480, 2015. doi: 10.1111/gtc.12237
 27. de Aguiar Vallim TQ, Tarling EJ, Ahn H, Hagey LR, Romanoski CE, Lee RG, Graham MJ, **Motohashi H**, Yamamoto M, Edwards PA. MAFG is a transcriptional repressor of bile acid synthesis and metabolism. **Cell Metab** 21, 298-310, 2015. doi: 10.1016/j.cmet.2015.01.007.
 28. Kanamori M, Higa T, Sonoda Y, Murakami S, Dodo M, Kitamura H, Taguchi K, Shibata T, Watanabe M, Suzuki H, Shibahara I, Saito R, Yamashita Y, Kumabe T, Yamamoto M, **Motohashi H***, Tominaga T. Activation of the NRF2 pathway and its impact on the prognosis of anaplastic glioma patients. **Neuro-Oncol** 17, 555-565, 2015. (*corresponding author) doi: 10.1093/neuonc/nou282.

〔学会発表〕計 119 件 うち招待講演 41 件、
以下主なものを示す)

1. Hozumi Motohashi. Metabolic features of NRF2 addicted cancers. Cancer and Metabolism. Cold Spring Harbor Asia. Suzhou, China. March 26-30, 2018.
2. Hozumi Motohashi. Metabolic and transcripitional features of NRF2 addicted cancers. Cancer Colloquium XIII, St. Andrews, Schotland. February 27-March 2, 2018.
3. 本橋ほづみ. NRF2 依存性がんの成立と悪性化機構. 日本消化器癌発生学会特別推進 理事長直轄プロジェクト「癌代謝からみた発癌・進展メカニズム解明の开展開」(基調講演) 徳島大学病院 日亜ホールブルー 徳島 2018.2.2.
4. 本橋ほづみ. 生体の酸化ストレス応答機構とその破綻がもたらす疾患. 八戸市医師会生涯教育講座 八戸グランドホテル 八戸 2018.1.19.
5. 本橋ほづみ. NRF2 依存性がんにおけるイオウ代謝. 日本学会会議公開シンポジウム「がんと代謝～新たな研究領域の創生から革新的な治療薬開発へ～」 日本学会会議講堂 東京 2018.1.12.
6. Hozumi Motohashi. KEAP1-NRF2 system for cytoprotection and cancer malignancy. Vermont Hematology/Oncology Rounds, College of Medicine, University of Vermont, Burlington, Vermont, USA. November 28, 2017.
7. 本橋ほづみ. KEAP1-NRF2 システムと発がん. 第 14 回日本病理学会カンファレンス 名鉄犬山ホテル 名古屋 2017.7.29.
8. Hozumi Motohashi. KEAP1-NRF2 system in anti-oxidant response and regulation of cell proliferation and senescence. International Symposium “Redox Signaling in host defense and oxidative stress” 第 90 回日本細菌学会総会 仙台国際センター 仙台 2017.3.20.
9. Hozumi Motohashi. KEAP1-NRF2 system in stress responses and cancer malignancy. Kumamoto University Advance Research Project A & Program for Advancing Strategic International Networks to Accelerate the Circulation of Talented Researchers, International Symposium. Kumamoto University, Kumamoto. February 11, 2017.
10. Hozumi Motohashi. NRF2 and ROS metabolism. Educational session. ESMO Asia 2016. Suntec Singapore Convention & Exhibition Centre, Singapore. December 16, 2016.
11. Hozumi Motohashi. KEAP1-NRF2 system as a cysteine-based redox sensor-effector for

our defense mechanism. Lecture series. The Jagiellonian University, Krakow, Poland. November 21-25, 2016.

12. Hozumi Motohashi. KEAP1-NRF2 system in stress response and cancer malignancy. III International Scientific Conference: Oxygen 2016. The Jagiellonian University, Krakow, Poland. November 18, 2016.
13. Hozumi Motohashi. Antioxidant response and cell senescence regulation by KEAP1-NRF2 system. “Frontiers in aging research toward healthy longevity” 丸の内 MY PLAZA ホール 東京 2016.11.17.
14. 本橋ほづみ. KEAP1-NRF2 制御系による酸化ストレス応答とその破綻. Marianna Research Council (MRC) 聖マリアンナ医科大学 川崎 2016.10.18.
15. 本橋ほづみ. 造血細胞の分化・増殖における酸化ストレス応答機構の役割. 第 78 回日本血液学会学術集会 教育講演 パシフィコ横浜 横浜 2016.10.14.
16. 本橋ほづみ. KEAP1-NRF2 制御系による酸化ストレス応答と細胞老化制御. 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会 教育講演 仙台国際センター 仙台 2016.8.31.
17. 本橋ほづみ. がんの悪性化と酸化ストレス応答機構. 安田女子大学・薬学部・薬学科 10 周年記念学術講演会 広島 2016.8.24.
18. Hozumi Motohashi. KEAP1-NRF2 system in stress response and cancer malignancy. The special seminar at Joslin Diabetes Center. Boston, Massachusetts, USA. March 18, 2016.
19. Hozumi Motohashi. Crosstalk between regulation of redox balance and cell proliferation by NRF2. The Society of Toxicology, 55th Annual Meeting and ToxExpo. Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, Louisiana, USA. March 13-17, 2016.
20. Hozumi Motohashi. Cytoprotection and metabolic reprogramming governed by KEAP1-NRF2 system. The 46th International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund. Palace Hotel, Tokyo. November 17-19, 2015.

〔その他〕

<http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/ger/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

本橋 ほづみ (Hozumi Motohashi)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：00282351