

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月3日現在

機関番号：11101

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2008～2012

課題番号：20117010

研究課題名（和文） 活性酸素シグナルの転写制御機構の解明

研究課題名（英文） Transcriptional regulation by reactive oxygen species

研究代表者

伊東 健 (ITO KEN)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10323289

研究成果の概要（和文）：活性酸素に応答する転写調節機構およびその病態制御における役割を明らかにするために、Nrf2 を中心に解析した。結果、Nrf2 相互作用因子として、KAP1、GCN1L1、ATF4 を同定し、各因子が Nrf2 と協調的に働いて酸化ストレス防御に重要な役割を果たすことを明らかにした。また、高脂肪食誘導性動脈硬化症モデルマウスを用いて、Nrf2 は動脈硬化症後期病巣において病巣形成を促進することを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：To clarify the transcription regulation in response to reactive oxygen species and its roles in pathophysiology, we analyzed it focusing on Nrf2. We identified KAP1, GCN1L1 and ATF4 as novel Nrf2-interacting proteins and showed that they cooperate with Nrf2 for the protection against oxidative stress. Furthermore, we have clarified that Nrf2 promotes atherosclerosis formation in the advanced stage of high fat diet-induced atherosclerosis model in mice.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費       | 間接経費       | 合計          |
|--------|------------|------------|-------------|
| 2008年度 | 19,000,000 | 5,700,000  | 24,700,000  |
| 2009年度 | 17,000,000 | 5,100,000  | 22,100,000  |
| 2010年度 | 17,000,000 | 5,100,000  | 22,100,000  |
| 2011年度 | 16,400,000 | 4,920,000  | 21,320,000  |
| 2012年度 | 16,400,000 | 4,920,000  | 21,320,000  |
| 総計     | 85,800,000 | 25,740,000 | 111,540,000 |

研究分野：生化学・分子生物学

科研費の分科・細目：基礎医学・医化学一般

キーワード：活性酸素、Nrf2、ストレス応答

## 1. 研究開始当初の背景

慢性的あるいは過剰な酸化ストレスは、がんや脳変性疾患などの様々な疾患の基盤となる。このような背景から抗酸化剤等による疾患の予防が試みられてきたが、いまだ成果は得られていない。これは、活性酸素などによる酸化反応が生体において担う

役割を我々が正確に理解していないことに起因していると考えられる。

酸化還元反応がエネルギー代謝や酵素の触媒機能などの生命現象に関わっていることは古くから知られていたが、近年、タンパク質システインのチオール基を中心とした酸化還元反応がタンパク質の活

性を調節（レドックス調節）して細胞内情報伝達に関わっていることが明らかになってきた。例えば、活性酸素はある種の脱リン酸化酵素を不活化してリン酸化経路を活性化する。また、活性酸素や親電子性物質それ自体がシグナル伝達物質として働いて、炎症反応や生体防御応答に重要な役割を果たしている。このような観点から、生体内の酸化還元反応を制御して疾患予防・治療への応用を推進するためには、生体における活性酸素の役割や生体内に元来備わっている防御機構の制御メカニズムを詳細に理解して、制御することが重要である。

## 2. 研究の目的

本計画研究の目的は活性酸素による転写調節機構を明らかにし、それが生理機能や病態制御に果たす役割を解明することによって、新たな抗酸化治療戦略の分子基盤を構築することである。目的を達成するために（1）酸化シグナルに応答した転写調節機構が生理機能や病態制御に果たす役割を明らかにし、（2）活性酸素により変動する細胞内シグナリングが細胞核で情報統合されて機能発現する分子機構を解析する。さらに（3）核内における活性酸素の産生機構およびそれが転写調節などに果たす役割を明らかにする。

## 3. 研究の方法

（1）動脈硬化症における Nrf2 の関与を解析するため、動脈硬化症モデルマウスである ApoE 遺伝子欠損マウスと Nrf2 遺伝子欠損マウスを交配させ ApoE::Nrf2 遺伝子二重欠損マウスを作製し、高脂肪・高コレステロール食 (HFHC 食) を 5 週間および 12 週間投与して解析した。HFHC 食投与後、大動脈を採取し、大動脈全体を開きオイルレッド O 染色で脂肪を染色した。オイルレッド O 染色で赤く染まった病巣を NIH ImageJ を用いて定量化し、大動脈全体における病巣の面積を比較した。Nrf2 のいずれが動脈硬化症に関与しているのかを検討するために骨髄移植により Nrf2 遺伝子の骨髄キメラマウスを作成した。レシピエントマウスに致死量の 9Gy の X 線を照射し、ドナーマウスから取り出した骨髄細胞を  $1 \times 10^6$  細胞数で静脈投与により移植した。

（2）① Nrf2 と相互作用する因子の同定は大腸菌から精製したリコンビナント Nrf2 と HeLa 核抽出液を混合した後、Nrf2 を免疫沈降し、免疫沈降物中に含まれるタンパク質を質量分析により同定した。

（3）一過性 LSD1 ノックダウンは、LSD1 に特異的な siRNA を設計して行った。

## 4. 研究成果

（1）Nrf2 の動脈硬化症における役割を解析するために、ApoE 遺伝子と Nrf2 遺伝子の二重欠損マウス [ApoE (-/-)::Nrf2 (-/-) マウス] を

作成して、Nrf2 の動脈硬化巣形成への影響を解析した。このマウスに High fat high cholesterol (HFHC) 食を 12 週間投与し大動脈に形成された動脈硬化巣を解析すると、ApoE (-/-)::Nrf2 (-/-) マウスは ApoE (-/-)::Nrf2 (+/+) マウスと比較して、動脈硬化巣形成が約 10% まで減少していた。Nrf2 の動脈硬化症の進行における役割を経時的に解析するために HFHC 食投与後、5 週および 12 週で病巣を解析してみたところ、Nrf2 KO マウスと野生型マウスの比較において、5 週においては病巣の大きさに差は観察されなかったが、12 週においては Nrf2 KO マウスにおいて病巣の減弱が観察された。大動脈弁起部で組織切片を用いて解析したところ Nrf2 KO マウスにおいては、fatty streak のステージから necrotic core が形成されるまでのあいだで病気の進行が減弱していることが明かになった。また、骨髄移植の実験から、骨髄細胞および非骨髄細胞両方の Nrf2 が病巣の進行に関与していることが明らかになった。最近、病巣におけるモデルマウスを用いた報告では、病巣形成初期は M2 マクロファージ主体で集簇し、進行期では M1 主体に変化するということが示されている。マクロファージを含む動脈硬化巣をマイクロダイセクションにて採取し解析したところ、12 週に野生型マウスに比べ Nrf2 KO マウスにおいては M1 タイプのマーカー遺伝子である ArgII および iNOS の発現が低下していることから、Nrf2 KO マウスにおいては M2 マクロファージから M1 マクロファージへのスイッチングに異常があることが推測された。

（2）① Nrf2 の N 末端領域 (Nrf2-NT) と Gal4 DNA 結合ドメインとの融合タンパク質 (Gal4-Nrf2-NT) を大腸菌に発現・精製し HeLa 細胞の核抽出液を用いて、Nrf2-NT と特異的に相互作用する複数のタンパク質を同定した。新規に同定したタンパク質の 1 つである KAP1 に関して機能解析を行なった。NIH3T3 細胞と Gal4 レポーターを用いた一過性過剰発現実験により解析すると、KAP1 は Nrf2 の転写活性化能を増強した。さらに KAP1 をノックダウンした NIH3T3 細胞では親電子性物質であるジエチルマレイン酸による Nrf2 標的遺伝子の発現誘導が減弱していた。また、KAP1 をノックダウンした細胞では tBHQ (ターシャルブチルヒドロキノン) や過酸化水素に対する感受性が増強した。以上のことから、KAP1 は新しい Nrf2 の共役因子であることを明らかにした。一方、本網羅的解析においてアミノ酸飢餓応答に関

与することが知られている因子GCN1L1がNrf2と直接相互作用することを見出した。グリオーマU373MGにおけるGCN1L1ノックダウンはNrf2の核内蓄積と標的遺伝子の発現を低下した。また、HeLa細胞にGCN1L1を過剰発現すると内因性Nrf2の蓄積が増加した。また、Nrf2結合配列を有するレポーター遺伝子の解析においてもGCN1L1の過剰発現は外来性および内因性のNrf2の転写活性化能を増強した。さらにU373MGにおいてGCN1L1のステーブルノックダウン細胞を作成し解析すると、GCN1L1のステーブルノックダウン細胞においても酸化ストレスによるNrf2の細胞内蓄積が減少していることがわかった。②私たちは親電子性物質カルノシン酸による遺伝子発現制御の解析から、Nrf2とATF4はいくつかの遺伝子において協調的に遺伝子調節をすることを見出した。このうちシスチントランスポーターxCTについて解析すると、xCTのプロモーター領域を有するレポーター遺伝子の発現をNrf2とATF4は協調的に制御することが明らかになった。プロテオソーム阻害剤は、Nrf2とATF4の両方を阻害するので、引き続きプロテオソーム阻害剤を用いて解析した。MG132、ボルテゾミブなどのプロテオソーム阻害剤はxCTの遺伝子発現を増強し、xCTタンパク質を増加した。Nrf2およびATF4に特異的な低分子阻害性RNAを用いて解析すると、それぞれの単独でもxCTの遺伝子発現を低下させたが、両者の阻害ではさらに強いxCT遺伝子発現の低下が観察された。これらのことから、Nrf2とATF4は協調的にxCTの遺伝子発現を制御することが明らかになった。

(3) ヒストンデメチレースである LSD1 はその反応過程で活性酸素である  $H_2O_2$  を放出するが、その役割についてはまだ良く理解されていない。そこで LSD1 の Nrf2 による遺伝子発現に対する役割を LSD1 ノックダウンにより解析した。テトラサイクリン誘導性に Nrf2 を発現するヒト細胞株 293 細胞において LSD1 をノックダウンして解析したが HO-1 遺伝子を始めとする Nrf2 の標的遺伝子の発現には有意な変化は観察されなかった。

## 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 35 件) すべて査読有り

1. Maruyama A, Mimura J, Harada N, Itoh K. Nrf2 activation is associated with Z-DNA formation in the human HO-1 promoter. *Nucleic Acids Res* 2013 in press doi: 10.1093/nar/gkt243.
2. Meng P, Yoshida H, Matsumiya T, Imaizumi T, Tanji K, Xing F, Hayakari

- R, Dempoya J, Tatsuta T, Aizawa-Yashiro T, Mimura J, Kosaka K, Itoh K, Satoh K. Carnosic acid suppresses the production of amyloid- $\beta$  1-42 by inducing the metalloprotease gene TACE/ADAM17 in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Neurosci Res* 75, 4-102, 2013. doi: 10.1016/j.neures.2012.11.007.
3. Tanji K, Maruyama A, Odagiri S, Mori F, Itoh K, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi K. Keap1 is localized in neuronal and glial cytoplasmic inclusions in various neurodegenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 72, 18-28, 2013. doi: 10.1097/NEN.0b013e31827b5713.
4. Harada N, Ito K, Hosoya T, Mimura J, Maruyama A, Noguchi N, Yagami KI, Morito N, Takahashi S, Maher JM, Yamamoto M, Itoh K. Nrf2 in bone marrow-derived cells positively contributes to the advanced stage of atherosclerotic plaque formation. *Free Radic Biol Med* 53, 2256-2262, 2012. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.001.
5. Okada K, Warabi E, Sugimoto H, Horie M, Tokushige K, Ueda T, Harada N, Taguchi K, Hashimoto E, Itoh K, Ishii T, Utsunomiya H, Yamamoto M, Shoda J. Nrf2 inhibits hepatic iron accumulation and counteracts oxidative stress-induced liver injury in nutritional steatohepatitis. *J Gastroenterol* 47, 924-935, 2012. doi: 10.1007/s00535-012-0552-9.
6. Hanada N, Takahata T, Zhou Q, Ye X, Sun R, Itoh J, Ishiguro A, Kijima H, Mimura J, Itoh K, Fukuda S, Saijo Y. Methylation of the KEAP1 gene promoter region in human colorectal cancer. *BMC Cancer* 12, 66, 2012. doi: 10.1186/1471-2407-12-66.
7. Yamadori T, Ishii Y, Homma S, Morishima Y, Kurishima K, Itoh K, Yamamoto M, Minami Y, Noguchi M, Hizawa N. Molecular mechanisms for the regulation of Nrf2-mediated cell proliferation in non-small-cell lung cancers. *Oncogene* 31, 4768-4777, 2012. doi: 10.1038/onc.2011.628.
8. Tanji K, Mori F, Kito K, Kakita A, Mimura J, Itoh K, Takahashi H, Kamitani T, Wakabayashi K. Synphilin 1-binding protein NUB1 is colocalized with nonfibrillar, proteinase K-resistant  $\alpha$ -synuclein in presynapses in Lewy Body

- disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 70, 879–889, 2011. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182303745.
9. Mimura J, Kosaka K, Maruyama A, Satoh T, Harada N, Yoshida H, Satoh K, Yamamoto M, Itoh K. Nrf2 regulates NGF mRNA induction by carnosic acid in T98G glioblastoma cells and normal human astrocytes. *J Biochem* 50, 209–217, 2011. doi: 10.1093/jb/mvr065.
  10. Hirotsu Y, Katsuoka F, Itoh K, Yamamoto M. Nrf2 degraon-fused reporter system: a new tool for specific evaluation of Nrf2 inducers. *Genes Cells* 16, 406–415, 2011. doi: 10.1111/j.1365-2443.2011.01496.x.
  11. Maruyama A, Nishikawa K, Kawatani Y, Mimura J, Hosoya T, Harada N, Yamamoto M and Itoh K. The Novel Nrf2-interacting factor KAP1 regulates susceptibility to oxidative stress by promoting the Nrf2-mediated cytoprotective response. *Biochemical J* 436, 387–397, 2011. doi: 10.1042/BJ20101748.
  12. Yageta Y, Ishii Y, Morishima Y, Masuko H, Ano S, Yamadori T, Itoh K, Takeuchi K, Yamamoto M, Hizawa N. Role of Nrf2 in Host Defense against Influenza in Cigarette Smoke-Exposed Mice. *J Virology* 85, 4679–4690, 2011. doi: 10.1128/JVI.02456-10.
  13. Harada N, Kanayama M, Maruyama A, Yoshida A, Tazumi K, Hosoya T, Mimura J, Toki T, Maher JM, Yamamoto M, Itoh K. Nrf2 regulates ferroportin 1-mediated iron efflux and counteracts lipopolysaccharide-induced ferroportin 1 mRNA suppression in macrophages. *Arch Biochem Biophys* 508, 101–109, 2011. doi: 10.1016/j.abb.2011.02.001.
  14. Yoshida H, Mimura J, Imaizumi T, Matsumiya T, Ishikawa A, Metoki N, Tanji K, Ota K, Hayakari R, Kosaka K, Itoh K, Satoh K. Edaravone and carnosic acid synergistically enhance the expression of nerve growth factor in human astrocytes under hypoxia/reoxygenation. *Neurosci Res* 69, 291–298, 2011. doi: 10.1016/j.neures.2010.12.016.
  15. Murakami R, Osanai T, Tomita H, Sasaki S, Maruyama A, Itoh K, Homma Y, Okumura K. p122 protein enhances intracellular calcium increase to acetylcholine: its possible role in the pathogenesis of coronary spastic angina. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30, 1968–1975, 2010. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.203083.
  16. Becks L, Prince M, Burson H, Christophe C, Broadway M, Itoh K, Yamamoto M, Mathis M, Orchard E, Shi R, McLarty J, Pruitt K, Zhang S, Kleiner-Hancock HE. Aggressive mammary carcinoma progression in Nrf2 knockout mice treated with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *BMC Cancer* 10, 540, 2010. doi: 10.1186/1471-2407-10-540.
  17. Kato K, Takahashi K, Monzen S, Yamamoto H, Maruyama A, Itoh K, Kashiwakura I. Relationship between radiosensitivity and Nrf2 target gene expression in human hematopoietic stem cells. *Radiat Res* 174, 177–184, 2010. doi: 10.1667/RR2146.1.
  18. Shirase T, Mori K, Okazaki Y, Itoh K, Yamamoto M, Tabuchi M, Kishi F, Jiang L, Akatsuka S, Nakao K, Toyokuni S. Suppression of SLC11A2 Expression Is Essential to Maintain Duodenal Integrity During Dietary Iron Overload. *Am J Pathol* 177, 677–685, 2010. doi: 10.2353/ajpath.2010.090823.
  19. Ichihara S, Yamada Y, Liu F, Murohara T, Itoh K, Yamamoto M, Ichihara G. Ablation of the Transcription Factor Nrf2 Promotes Ischemia-Induced Neovascularization by Enhancing the Inflammatory Response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30, 1553–1561, 2010. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.204123.
  20. Itoh K, Mimura J, Yamamoto M. Discovery of the negative regulator of Nrf2, Keap1: A historical overview. *Antioxid Redox Signal* 120, 145–154, 2010. doi: 10.1089/ars.2010.3222.
  21. Liu F, Ichihara S, Valentine WM, Itoh K, Yamamoto M, Mohideen SS, Kitho J, Ichihara G. Increased susceptibility of Nrf2 null mice to 1-bromopropane-induced hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 115, 596–606, 2010. doi: 10.1093/toxsci/kfq075.
  22. Tanji K, Mori F, Mimura J, Itoh K, Kakita A, Takahashi H, Wakabayashi. Proteinase K-resistant alpha-synuclein is deposited in presynapses in human Lewy body disease and A53T alpha-synuclein transgenic mice. *Acta Neuropathol* 120, 145–154, 2010. doi: 10.1007/s00401-010-0676-z.
  23. Iida K, Mimura J, Itoh K, Ohyama C, Fujii-Kuriyama Y, Shimazui T, Akaza H and Yamamoto M. Suppression of AhR signaling pathway is associated with

- the downregulation of UDP-glucuronosyltransferases during BBN-induced urinary bladder carcinogenesis in mice. *J Biochem* 147, 353-360, 2010. doi: 10.1093/jb/mvp169.
24. Kosaka K, Mimura J, Itoh K, Satoh T, Shimojo Y, Kitajima C, Maruyama A, Yamamoto M, Shirasawa T. Role of Nrf2 and p62/ZIP in the neurite outgrowth by carnosic acid in PC12h cells. *J Biochem* 147, 73-81, 2010. doi: 10.1093/jb/mvp149.
  25. Monzen S, Takahashi K, Yoshino H, Kasai-Eguchi K, Abe Y, Maruyama A, Itoh K, Kashiwakura I. Heavy ion beam irradiation regulates the mRNA expression in megakaryocytopoiesis from human hematopoietic stem/progenitor cells. *J Radiat Res (Tokyo)*. 50, 477-486, 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19628925>
  26. Takagi T, Naito Y, Okada H, Ishii T, Mizushima K, Akagiri S, Adachi S, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Itoh K, Yamamoto M, Matsui H, Yoshikawa T. Lansoprazole, a proton pump inhibitor, mediates anti-inflammatory effect in gastric mucosal cells through the induction of heme oxygenase-1 via activation of NF-E2-related factor 2 and oxidation of kelch-like ECH-associating protein 1. *J Pharmacol Exp Ther* 331, 255-264, 2009. doi: 10.1124/jpet.109.152702.
  27. Kimura S, Warabi E, Yanagawa T, Ma D, Itoh K, Ishii Y, Kawachi Y, Ishii T. Essential role of Nrf2 in keratinocyte protection from UVA by quercetin. *Biochem Biophys Res Commun* 387, 109-114, 2009. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.06.136.
  28. Homma S, Ishii Y, Morishima Y, Yamadori T, Matsuno Y, Haraguchi N, Kikuchi N, Satoh H, Sakamoto T, Hizawa N, Itoh K, Yamamoto M. Nrf2 enhances cell proliferation and resistance to anticancer drugs in human lung cancer. *Clin Cancer Res* 15, 3423-3432, 2009. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2822.
  29. Higgins LG, Kelleher MO, Eggleston IM, Itoh K, Yamamoto M, Hayes JD. Transcription factor Nrf2 mediates an adaptive response to sulforaphane that protects fibroblasts in vitro against the cytotoxic effects of electrophiles, *peroxides and redox-cycling agents*. *Toxicol Appl Pharmacol* 237, 267-280, 2009. doi: 10.1016/j.taap.2009.03.005.
  30. Satoh T, Harada N, Hosoya T, Tohyama K, Yamamoto M, Itoh K. Keap1/Nrf2 system regulates neuronal survival as revealed through study of keap1 gene-knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun* 380, 298-302, 2009. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.01.063.
  31. Prince M, Li Y, Childers A, Itoh K, Yamamoto M, Kleiner HE. Comparison of citrus coumarins on carcinogen-detoxifying enzymes in Nrf2 knockout mice. *Toxicol Lett* 185, 180-186, 2009. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.12.014.
  32. Yoh K, Hirayama A, Ishizaki K, Yamada A, Takeuchi M, Yamagishi S, Morito N, Nakano T, Ojima M, Shimohata H, Itoh K, Takahashi S, Yamamoto M. Hyperglycemia induces oxidative and nitrosative stress and increases renal functional impairment in Nrf2-deficient mice. *Genes Cells* 13, 1159-1170, 2008. doi: 10.1111/j.1365-2443.2008.01234.x.
  33. Maruyama A, Tsukamoto S, Nishikawa K, Yoshida A, Harada N, Motojima K, Ishii T, Nakane A, Yamamoto M, Itoh K. Nrf2 regulates the alternative first exons of CD36 in macrophages through specific antioxidant response elements. *Arch Biochem Biophys* 477, 139-145, 2008. doi: 10.1016/j.abb.2008.06.004.
  34. Kusano Y, Horie S, Shibata T, Satsu H, Shimizu M, Hitomi E, Nishida M, Kurose H, Itoh K, Kobayashi A, Yamamoto M, Uchida K. Keap1 Regulates the Constitutive Expression of GST A1 during Differentiation of Caco-2 Cells. *Biochemistry* 47, 6169-77. 2008. doi: 10.1021/bi800199z.
  35. Kanki K, Umemura T, Kitamura Y, Ishii Y, Kuroiwa Y, Kodama Y, Itoh K, Yamamoto M, Nishikawa A, Hirose M. A Possible Role of Nrf2 in Prevention of Renal Oxidative Damage by Ferric Nitrioltriacetate. *Toxicol Pathol* 36, 353-361, 2008. doi: 10.1177/0192623307311401.
- [学会発表] (計 14 件)
1. Ken Itoh. The role of ribosome interacting protein GCN1L1 in oxidative stress-mediated Nrf2 activation. International symposium 2012 on Signaling, Function of Reactive Oxygen Species. December 17 2012, Kyushu University Station -I for Collaboration Research (Fukuoka

- )
2. 伊東健、他. アミノ酸飢餓応答因子GCN1L1によるNrf2活性制御機構の解析. 第82回日本生化学会大会、2012年12月14日-16日、福岡国際会議場 (福岡).
  3. Ken Itoh, et al. Nrf2 in the bone marrow-derived cells is essential for the high-fat diet induced atherosclerotic plaque formation 37<sup>th</sup> FEBS meeting. September 4-9 2012, Seville Conference and Exhibition Center (Seville, Spain)
  4. Ken Itoh, et al. Nrf2 in the bone marrow-derived cells contributes to the high-fat diet induced atherosclerotic plaque formation. THE 33<sup>RD</sup> NAITO CONFERENCE ON Oxygen Biology: Hypoxia, Oxidative Stress and Diseases, June 26-29 2012, CHATERAIS E Gateaux Kingdom SAPPORO, Sapporo.
  5. Ken Itoh, et al. Nrf2 in the bone marrow-derived cells is essential for the high-fat diet induced atherosclerotic plaque formation. UK-Japan Research Symposium Molecular Mechanisms of Stress Response in Disease. April 6-7 2012, Science Information Center, Tsukuba.
  6. Ken Itoh. Redox-sensitive transcription factor Nrf2 regulates Fpn1-mediated iron efflux and counteracts LPS-mediated Fpn1 mRNA suppression. 36<sup>th</sup> FEBS CONGRESS Biochemistry for Tomorrow's Medicine. June 25-30 2011, Torino Italy.
  7. 丸山 敦史、伊東 健. Nrf2 はヒト H0-1 遺伝子プロモーター領域の Z-DNA 形成を誘導する. 第 83 回日本生化学会大会、2010 年 12 月 7 日 (火) ~10 日 (金)、神戸ポートアイランド、神戸.
  8. Ken Itoh. Role of Nrf2 in the Neurotropic Action of Electrophiles. The 9<sup>th</sup> International Symposium on 'Recent Trends in Pharmaceutical Sciences', February 4 2010, Institute for Drug Research Yeungnam University, Gyeongsan, Korea.
  9. Ken Itoh. Nrf2 co-activator for H0-1 gene regulation. 6<sup>th</sup> International Congress on Heme Oxygenases. September 30-October 4, 2009, Miami Beach, Florida, USA.
  10. Ken Itoh. Role of Nrf2 in neural protection and differentiation. SFRR International Free Radical School in Japan, 2009. September 2<sup>nd</sup>-6<sup>th</sup> 2009. JOETSU KOKUSAI SKI RESORT, Echigoyuzawa.
  11. Ken Itoh. Elucidation of Nrf2-mediated Transactivation Mechanisms. FEBRUARY 9-11

2009, Gonryo-kaikan in Tohoku University, Sendai.

12. 伊東 健. Nrf2-HO-1 経路の制御機構と生理機能. 第 6 回 Heme Oxygenase 研究フォーラム. 2009 年 8 月 28 日 (金)、京都府立大学・青蓮会館、京都.
13. 伊東 健. Nrf2 経路を介した活性酸素シグナル制御機構の解析. 第 82 回日本生化学会大会、2009 年 10 月 21 日 (水) ~24 日 (土)、神戸ポートアイランド、神戸.
14. Ken Itoh, et al. Specific roles of BRG1 and actin-related motif in Nrf2 mediated heme oxygenase-1 induction. BMB2008, December 11<sup>th</sup> 2008, Port Island KOBE, Kobe.

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/~admed/department/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊東 健 (ITO KEN)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・教授  
研究者番号: 10323289

### (2) 研究分担者

佐藤 拓己 (SATO TAKUMI)

岩手大学・工学部・准教授  
研究者番号: 10300831

### (3) 連携研究者

三村 純正 (MIMURA JUNSEI)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・講師  
研究者番号: 60344884

丸山 敦史 (MARUYAMA ATSUSHI)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・助教  
研究者番号: 10431438