

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23116002

研究課題名(和文) 転写環境制御による代謝応答と酸化ストレス応答のクロストーク

研究課題名(英文) Crosstalk between stress response and metabolic regulation

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) 67,700,000円

研究成果の概要(和文)：転写因子NRF2は、生体防御系遺伝子群の統括的な制御因子であり、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。一方、がん細胞におけるNRF2の過剰な活性化は、その悪性化をもたらすことが報告されている。我々は、これまでに、NRF2がグルコースとグルタミンの代謝に関与する酵素遺伝子群を誘導して、細胞増殖に有利な代謝環境を実現し、がん細胞の増殖を促進することを見いだした。

研究成果の概要(英文)：NRF2 is a master transcriptional activator playing a critical role in the defense mechanism against oxidative insults. NRF2 activates many cytoprotective genes in response to reactive oxygen species (ROS). Under unstressed conditions, NRF2 is constantly ubiquitinated by KEAP1 and degraded in the proteasome. During exposure to ROS, KEAP1 is inactivated, and NRF2 is stabilized. Consequently, NRF2 activates transcription, conferring resistance against xenobiotic and oxidative stress. While NRF2 activation is beneficial to our health, NRF2 is responsible for the malignant progression of various human cancers. We found that NRF2 not only enhances survival of cancers by activating cytoprotective genes but also redirects glucose and glutamine into anabolic pathways by activating metabolic genes, which are advantageous for cancer proliferation. Enhanced activity of PI3K-AKT signaling enables NRF2 to induce the metabolic genes and modulate metabolism.

研究分野：生化学・分子生物学

キーワード：転写因子 転写因子複合体 代謝物 がん

1. 研究開始当初の背景

細胞の代謝様式は、静止期(G0)と増殖期(G1)では大きく異なっている。G0期では定常状態の維持が重要であり、酸素呼吸が生体の構成因子を常に酸化障害の危険に曝していることを鑑みれば、酸化ストレスからの防御が最も基本的な恒常性維持機構であるといえる。一方、G1期では、核酸、細胞膜、細胞内小器官など娘細胞の構成因子を新規に合成する必要があり、細胞はグルコースやグルタミンを大量に取り込み、同化反応を活性化させている。増殖シグナルは、細胞の代謝様式を改変すること(代謝リプログラミング)により、細胞の増殖を可能にしている。

転写因子 Nrf2 は、親電子性毒物や活性酸素種への曝露に際して誘導的に安定化し、生体防御系遺伝子群の転写を活性化する。近年、肺がん、胆道がん、前立腺がんなどの固形腫瘍において Nrf2 が恒常的に安定化し、がん細胞の治療抵抗性の獲得に寄与すると同時に、増殖を促進することが報告された。我々は、増殖中の細胞において、Nrf2 が、グルコース代謝経路の一つであるペントースリン酸経路を触媒する4つの酵素をすべて直接活性化し、かつ、それに引き続くイノシンリン酸の合成に関与する酵素を活性化することにより、プリンヌクレオチドの新規合成を促進すること、グルタチオン合成とリンゴ酸の酸化的脱炭酸反応の活性化によりグルタミン消費を活性化することを見いだした。そして、Nrf2 がこれらのグルコース・グルタミン代謝酵素遺伝子を活性化できるのは、PI3K-Akt 経路が活性化している場合であることがわかった。

2. 研究の目的

酸化ストレス応答の鍵因子である転写因子 Nrf2 が、増殖シグナルにより機能変換を受け、代謝リプログラミングを推進するという発見に基づき、代謝リプログラミングを支える分子機構として2つの方向からアプローチすることにした。

(1) 酸化ストレス応答制御因子である Nrf2 が、PI3K-Akt 経路との間のポジティブフィードバックにより同化反応促進因子としての新たな機能を獲得する分子機構を解明する。
(2) 糖やアミノ酸代謝物が転写環境に与える影響を明らかにし、Nrf2 の機能発現と機能変換に関わるエピゲノム制御機構を解明する。

3. 研究の方法

(1) NRF2 による同化反応制御機構

(1-1) NRF2 活性化による代謝リプログラミングがもたらす肝臓再生促進効果の検証

野生型マウスと肝臓特異的な Keap1 遺伝子欠損マウスを用いて、門脈枝結紮術をおこなった。門脈枝結紮により、結紮された門脈がやしなっている肝臓葉は萎縮するが、対側の肝臓葉は反応性の肥大を呈する。こうした門

脈枝結紮後の反応性肥大が、NRF2 の活性化により促進されるかどうかを検討した。

(1-2) PI3K-AKT 経路の活性化による NRF2 機能増強機構の解明

PI3K-AKT 経路の活性化と NRF2 の安定化が共存する Pten:Keap1 二重欠損マウスと、PI3K-AKT 経路の活性が弱く、NRF2 の安定化のみがみられる Keap1 欠損マウスを比較すると、前者において NRF2 標的遺伝子の発現レベルが顕著に増強している。このメカニズムを調べるため、Pten:Keap1 二重欠損マウスと Keap1 欠損マウス、それぞれの肝臓から内因性の NRF2 複合体を精製し、その構成因子の機能的貢献を検討した。

(2) 代謝物による NRF2 機能・エピゲノム制御機構

(2-1) 脳腫瘍患者検体の解析による IDH1 変異と NRF2 活性化状態の関連の検討

脳腫瘍患者から得られる手術検体を用いて、NRF2 の標的遺伝子発現レベルを検討したところ、IDH1 変異を有する患者では、NRF2 の標的遺伝子発現レベルが低いことが明らかになった。そこでそのメカニズムの詳細を検討するために、培養細胞への IDH1 変異体挿入と、IDH1 変異体を全身で発現するトランスジェニックマウス作成を行った。

(2-2) 2 ヒドロキシグルタル酸による精子形成におけるエピゲノム制御

IDH1 変異体を全身で発現するトランスジェニックマウスを作成し、その解析を行う中で、IDH1 変異体が産生するオンコメタボライトである2ヒドロキシグルタル酸をマウスのいろいろな臓器で定量した。その結果、野生型マウスの精巣において2ヒドロキシグルタル酸が極めて高いレベルで蓄積していることがわかった。そこで、2ヒドロキシグルタル酸が精巣において生理的な役割を担っているものと予想し、詳細な解析を行った。

4. 研究成果

(1) NRF2 による同化反応制御機構

(1-1) NRF2 活性化による代謝リプログラミングがもたらす肝臓再生促進効果の検証

肝臓特異的な Keap1 欠損マウスでは、野生型マウスと比較して、門脈枝結紮後の代償性肝臓肥大がより顕著であった。Ki67 染色により細胞増殖の様子を調べると、肝臓特異的な Keap1 欠損マウスでは、反応性の肝細胞増殖がより長期間にわたり持続することがわかった。また、門脈枝結紮後の代償性肥大を呈する非結紮葉においては、一過性に PI3K-AKT 経路が活性化されることがわかり、生理的範囲内での PI3K-AKT 経路の活性化が NRF2 機能を増強できる可能性が示唆された。

そこで、NRF2 の標的遺伝子発現レベルを調べたところ、通常時は、生体防御系遺伝子群のみ、肝臓特異的な Keap1 欠損マウスが野生型と比較して高発現を示し、代謝系遺伝子群の発現レベルに違いはみとめられなかった。しかし、門脈枝結紮により一過性に PI3K-AKT

経路を活性化させると、生体防御系遺伝子群も代謝系遺伝子群もともに肝臓特異的 Keap1 欠損マウスが野生型に比較して高発現を示した。したがって、NRF2 機能が増強し、代謝リプログラミングに貢献することで、肝細胞の反応性増殖を促進したものと考えられる。(1-2)PI3K-AKT 経路の活性化による NRF2 機能増強機構の解明

Pten:Keap1 二重欠損マウスと Keap1 欠損マウス、それぞれの肝臓から内因性の NRF2 複合体を精製したところ、両者に共通してふくまれていた因子としては、メディエーター複合体、SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体が得られた。なかでも、メディエーター複合体のサブユニットである MED16 は NRF2 に直接結合することがわかり、NRF2 依存的に NRF2 結合領域にリクルートされ、NRF2 依存的転写活性化に貢献することがわかった。NRF2 の標的遺伝子のうち、8 割近くが MED16 の活性を必要としていることがわかり、さらに、MED16 欠損細胞は Nrf2 欠損細胞と同様に酸化ストレスに対して極めて脆弱であることがわかった。

(2) 代謝物による NRF2 機能・エピゲノム制御機構

(2-1)脳腫瘍患者検体の解析による IDH1 変異と NRF2 活性化状態の関連の検討

脳腫瘍のうち、IDH1 に変異を有する症例では比較的予後が良好であることが知られている。我々の研究から IDH1 変異を有する脳腫瘍では NRF2 の標的遺伝子発現レベルが低い傾向にあることが明らかになった。また、脳腫瘍由来の培養細胞である T98 細胞に IDH1 変異体を導入すると NRF2 タンパク質の蓄積量が低下、NRF2 の発現量も低下することがわかった。このことから、IDH1 変異体が NRF2 機能を抑制する結果、患者予後が比較的良好になるものと考えられた。

(2-2) 2 ヒドロキシグルタル酸による精子形成におけるエピゲノム制御

IDH1 変異体が産生するオンコメタボライトとしての 2 ヒドロキシグルタル酸は D 体であることが知られている。一方、我々の検討から、精巣において高レベルで蓄積している 2 ヒドロキシグルタル酸は L 体であることが明らかになった。過去の文献から、精巣特異的な乳酸脱水素酵素 LDHC が、2 オキシグルタル酸を還元して 2 ヒドロキシグルタル酸に刷る可能性が示されていたことから、我々は CRISPR-CAS9 法により Ldhc 遺伝子欠損マウスを作成し、その精巣における 2 ヒドロキシグルタル酸レベルを調べた。その結果、Ldhc 欠損マウスの精巣では、2 ヒドロキシグルタル酸の蓄積が認められなかったことから、LDHC が精巣における 2 ヒドロキシグルタル酸の産生酵素であることが確認された。2 ヒドロキシグルタル酸は、エピゲノム制御因子である jumonji 型ヒストン脱メチル化酵素や TET の機能を阻害することでヒストンや DNA の高メチル化状態をもたらすことが、がんの研究か

ら明らかにされている。そこで、精巣や精子の DNA メチル化状態をしらべてみたところ、精子 DNA のメチル化が Ldhc 欠損マウスのほうで低下傾向にあることがわかった。これは、2 ヒドロキシグルタル酸の低下により TET の抑制が不十分となり DNA のメチル化状態が維持できなくなったためと考えられた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕すべて査読あり(計 37 件)

原著論文

1. Honkura Y, Matsuo H*, Murakami S, Sakiyama M, Mizutani K, Shiotani A, Yamamoto M, Morita I, Shinomiya N, Kawase T, Katori Y, and **Motohashi H***. NRF2 is a key target for prevention of noise-induced hearing loss by reducing oxidative damage of cochlea. *Sci Rep* 6, 10329, 2016. doi: 10.1038/srep19329.
2. 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.
3. 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.
4. 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. doi: 10.1128/MCB.00785-15.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
 9. Goto M, Kitamura H, Alam MM, Ota N, Haseba T, Akimoto T, Shimizu A, Takano-Yamamoto T, Yamamoto M and **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.
 10. 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.
 11. 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***, and Tominaga T. Activation of the NRF2 pathway and its impact on the prognosis of anaplastic glioma patients. *Neuro Oncol* 17, 555-565, 2015. doi: 10.1093/neuonc/nou282.
 12. Hirotsu Y, Higashi C, Fukutomi T, Katsuoka F, Tsujita T, Yagishita Y, Matsuyama Y, **Motohashi H**, Uruno A, and Yamamoto M. Transcription factor NF-E2-related factor 1 impairs glucose metabolism in mice. *Mol Cell Biol* 19, 650-665, 2014. doi: 10.1111/gtc.12165.
 13. Ida T, Sawa T, Ihara H, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Kumagai Y, Suematsu M, **Motohashi H**, Fujii S, Matsunaga T, Yamamoto M, Ono K, Devarie-Baez NO, XianM, Fukuto JM and Akaike T. Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 111, 7606-7611, 2014. doi:10.1073/pnas.1321232111.
 14. Shirasaki K, Taguchi K, Unno M, **Motohashi H***, and Yamamoto M*. Nrf2 promotes compensatory liver hypertrophy after portal vein branch ligation in mice. *Hepatology* 59, 2371-2382, 2014. doi: 10.1002/hep.27020.
 15. Taguchi K, Hirano I, Itoh T, Tanaka M, Miyajima A, Suzuki A, **Motohashi H***, and Yamamoto M*. Nrf2 enhances cholangiocyte expansion in Pten-deficient livers. *Mol Cell Biol* 34, 900-913, 2014. doi: 10.1128/MCB.01384-13.
 16. Onodera Y, **Motohashi H**, Takagi K, Miki Y, Shibahara Y, Watanabe M, Ishida T, Hirakawa H, Sasano H, Yamamoto M, and Suzuki T. NRF2 immunolocalization in human breast cancer patients as a prognostic factor. *Endocr Relat Cancer* 21, 241-252, 2014. doi: 10.1530/ERC-13-0234.
 17. Murakami S, Shimizu R, Romeo P-H, Yamamoto M*, and **Motohashi H***. Keap1-Nrf2 system regulates cell fate determination of hematopoietic stem cells. *Genes Cells* 19, 239-253, 2014. doi: 10.1111/gtc.12126.
 18. Murakami S, Yamamoto M*, and **Motohashi H***. Hematopoietic stem and progenitor cell activation during chronic dermatitis provoked by constitutively active aryl-hydrocarbon receptor driven by Keratin14 promoter. *Toxicol Sci* 138, 47-58, 2014. doi: 10.1093/toxsci/kft273.
 19. Hirano K, Kinoshita T, Uemura T, **Motohashi H**, Watanabe Y, Ebihara T, Nishiyama H, Sato M, Suga M, Maruyama Y, Tsuji NM, Yamamoto M, Nishida S, and Sato C. Electron microscopy of primary cell cultures in solution and correlative optical microscopy using ASEM. *Ultramicroscopy* 143, 52-66, 2014. doi: 10.1016/j.ultramic.2013.10.010.
 20. Ichimura Y, Waguri S, Sou YS, Kageyama S, Hasegawa J, Ishimura R, Saito T, Yang Y, Kouno T, Fukutomi T, Hoshii T, Hirao A, Takagi K, Mizushima T, **Motohashi H**, Lee MS, Yoshimori T, Tanaka K, Yamamoto M, Komatsu M. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. *Mol Cell* 51, 618-631, 2013. doi: 10.1016/j.molcel.2013.08.003.
 21. Okita Y, Kamoshida A, Suzuki H, Itoh K, **Motohashi H**, Igarashi K, Ogami T, Koinuma D, Kato M. Transforming growth factor- β induces transcription factors MafK and Bach1 to suppress expression of the heme oxygenase-1 gene. *J Biol Chem* 288, 20658-20667, 2013. doi: 10.1074/jbc.M113.450478.
 22. Fujita R, Takayama-Tsujimoto M, Satoh H, Gutiérrez L, Aburatani H, Fujii S, Sarai A, Bresnick EH, Yamamoto M*, and **Motohashi H***. NF-E2 p45 is important for establishing normal function of platelets. *Mol Cell Biol* 33, 2659-2670, 2013. doi: 10.1128/MCB.01274-12.
 23. Suzuki T, Shibata T, Takaya K, Shiraiishi K, Kohno T, Kunitoh H, Tsuta K, Furuta K, Goto K, Hosoda F, Sakamoto H, **Motohashi H** and Yamamoto M*. Regulatory nexus of

- synthesis and degradation deciphers cellular Nrf2 expression levels. *Mol Cell Biol* 33, 2402-2412, 2013. doi: 10.1128/MCB.00065-13.
24. Suzuki M, Yamazaki H, Mukai HY, **Motohashi H**, Shi L, Tanabe O, Engel JD and Yamamoto M. Disruption of the Hbsl1-Myb locus causes hereditary persistence of fetal hemoglobin in mouse. *Mol Cell Biol* 33, 1687-1695, 2013. doi: 10.1128/MCB.01617-12.
25. Taguchi K, Fujikawa N, Komatsu M, Ishii T, Unno M, Akaike T, **Motohashi H** and Yamamoto M. Keap1 degradation by autophagy for the maintenance of redox homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 109, 13561-13566, 2012. doi: 10.1073/pnas.1121572109.
26. Takaya K, Suzuki T, **Motohashi H**, Onodera K, Satomi S, Kensler TW and Yamamoto M. Validation of the multiple sensor mechanism of the Keap1-Nrf2 system. *Free Rad Biol Med* 53, 817-827, 2012. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.06.023.
27. Nishida M, Sawa T, Kitajima N, Ono K, Inoue H, Ihara H, **Motohashi H**, Yamamoto M, Suematsu M, Kurose H, van der Vliet A, Freeman B, Shibata T, Ucnida K, Kumagai Y and Akaike T. Hydrogen sulfide anion regulates redox signaling via electrophile sulfation. *Nat Chem Biol* 8, 714-724, 2012. doi: 10.1038/nchembio.1018.
28. Mitsuishi Y, Taguchi K, Kawatani Y, Shibata T, Nukiwa T, Aburatani H, Yamamoto M*, and **Motohashi H***. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. *Cancer Cell* 22, 66-79, 2012. doi: 10.1016/j.ccr.2012.05.016.
29. Inoue D, Suzuki T, Mitsuishi Y, Miki Y, Suzuki S, Sugawara S, Watanabe M, Sakudara A, Endo C, Uruno A, Sasano H, Nakagawa T, Satoh K, Tanaka N, Kubo H, **Motohashi H***, and Yamamoto M*. Accumulation of p62/SQSTM1 is associated with poor prognosis in patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* 103,760-766, 2012. doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02216.x.
30. Yamsazaki H, Katsuoka F, **Motohashi H**, Engel JD and Yamamoto M. Embryonic lethality and fetal liver apoptosis in mice lacking all three small maf proteins. *Mol Cell Biol* 32, 808-816, 2012. doi: 10.1128/MCB.06543-11.
31. Inoue D, Kubo H, Taguchi K, Suzuki T, Komatsu M, **Motohashi H***, and Yamamoto M*. Inducible disruption of autophagy in the lung causes airway hyper-responsiveness. *Biochem Biophys Res Commun* 405, 13-18, 2011. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.12.092.
32. **Motohashi H***, Fujita R, Takayama M, Inoue A, Katsuoka F, Bresnick EH and Yamamoto M. Molecular determinants for small Maf protein control of platelet production. *Mol Cell Biol* 31, 151-162, 2011. Erratum in: *Mol Cell Biol* 32, 2041, 2012. doi: 10.1128/MCB.00798-10.
- 総説論文
1. Murakami S and **Motohashi H***. Roles of NRF2 in cell proliferation and differentiation. *Free Rad Biol Med* 88, 168-178, 2015. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.030.
2. Suzuki T, Motohashi H, and Yamamoto M*. Toward clinical application of the Keap1-Nrf2 pathway. *Trends Pharmacol Sci* 34, 340-346, 2013. doi: 10.1016/j.tips.2013.04.005.
3. Mitsuishi Y, Motohashi H*, and Yamamoto M*. The Keap1-Nrf2 system in cancers: Stress response and anabolic metabolism. *Front Oncol* 2, Article 200, 2012. doi: 10.3389/fonc.2012.00200.
4. Taguchi K, **Motohashi H** and Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. *Genes Cells* 16, 123-140, 2011. doi: 10.1111/j.1365-2443.2010.01473.x.
5. Uruno A and **Motohashi H***. The Keap1-Nrf2 system as an in vivo sensor for electrophiles. *Nitric Oxide* 25, 153-160, 2011. doi: 10.1016/j.niox.2011.02.007.
- 〔学会発表〕(計 120 件)
- 主な招待講演のみ記載
1. **Hozumi Motohashi**, KEAP1-NRF2 system in stress response and cancer malignancy, The special seminar at Joslin Diabetes Center, March 18, 2016, Boston(USA)
2. **Hozumi Motohashi**, Crosstalk between regulation of redox balance and cell proliferation by NRF2, The Society of Toxicology, 55th Annual Meeting and ToxExpo, March 13-17, 2016, New Orleans (USA)
3. **本橋ほづみ**, KEAP1-NRF2 system in malignant progression of cancers, 京都大学生命科学研究科 大学院博士課程「先端生命科学」講義、2016年1月12日、京都大学(京都)
4. **Hozumi Motohashi**, Cytoprotection and metabolic reprogramming governed by KEAP1-NRF2 system. The 46th International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund, November 17-19, 2015, Palace Hotel Tokyo (Tokyo)
5. **本橋ほづみ**, NRF2 による代謝制御と細胞増殖、第10回レドックス・ライフイノベーション第170委員会、2015年8月20-21日、慶應義塾大学先端生命科学研究科 メタボロームキャンパスレクチャーホール(鶴岡)
6. **本橋ほづみ**, 酸化ストレス応答と代謝制御のクロストーク、第88回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム エネルギー代謝の工

- ピジェネティクス、2015年4月25日、ホテルニューオータニ（東京）
7. **本橋ほづみ**、IDH1 遺伝子変異による NRF2 機能抑制と代謝リプログラミング、国際高等研究所研究プロジェクト クロマチンデコーディング研究会、2015年3月21日、国際高等研究所（京都）
 8. **Hozumi Motohashi**, Functional nexus between Keap1-Nrf2 system and cellular metabolism, Joint International Symposium on TGF- Family and Cancer: Signaling Network in Tumor Microenvironment, January 13, 2015, EPOCHAL TSUKUBA(Tsukuba)
 9. **本橋ほづみ**、Megakaryocyte differentiation and platelet production regulated by CNC transcription factor family, 第87回日本生化学会大会 シンポジウム、2014年10月15日、国立京都国際会館（京都）
 10. **本橋ほづみ**、Keap1-Nrf2 system for redox regulation and metabolic reprogramming in cancers, 第73回日本癌学会学術総会 コアシンポジウム “Cancer cell metabolism and cellular senescence”, 2014年9月27日、パシフィコ横浜（横浜）
 11. **本橋ほづみ**、Keap1-Nrf2 制御系によるストレス応答と細胞増殖制御、第157回日本獣医学会学術集会 日本比較薬理学・毒性学会シンポジウム「細胞保護機構の多面性」、2014年9月10日、北海道大学高等教育推進機構（札幌）
 12. **本橋ほづみ**、新たな治療標的としての Nrf2 によるストレス応答と代謝制御、第19回日本がん分子標的治療学会 シンポジウム、2014年6月26日、仙台市情報・産業プラザ（仙台）
 13. **Hozumi Motohashi**, Future of the Keap1-Nrf2 pathway, The Environmental Response IV, February 28-March 2, 2014, Tohoku University Sakura Hall(Sendai)
 14. **Hozumi Motohashi**, Crosstalk between redox regulation and cell proliferation, International Symposium on Tumor Biology in Kanazawa & Symposium on Drug Discovery in Academics, January 23-24, 2014, Kanazawa Excel Tokyu Hotel(Kanazawa)
 15. **本橋ほづみ**、Keap1-Nrf2 制御系によるストレス応答と代謝リプログラミング、東北薬科大学セミナー、2014年1月15日、東北薬科大学（仙台）
 16. **本橋ほづみ**、細胞増殖における Keap1-Nrf2 酸化ストレス応答機構の役割、第1回がん代謝研究会、2013年10月31日、慶応義塾大学先端生命科学研究所 鶴岡メタボロームキャンパスレクチャーホール（鶴岡）
 17. **本橋ほづみ**、Keap1-Nrf2 制御系によるストレス応答と代謝リプログラミング、第6回 Symphony、2013年9月23日、ホテルメトロポリタンエドモント飯田橋（東京）
 18. **本橋ほづみ**、Keap1-Nrf2 制御系によるストレス応答と代謝リプログラミング、名古屋大学大学院基盤医学特論 特徴あるプログラム Cancer Science Course、2013年7月2日、名古屋大学大学院医学系研究科（名古屋）
 19. **本橋ほづみ**、がん細胞における酸化ストレス応答と代謝リプログラミング、武田薬品 癌創薬ユニットセミナー、2013年6月18日、武田薬品湘南研究所（藤沢）
 20. **本橋ほづみ**、がん細胞における酸化ストレス応答と代謝リプログラミング、アジレント メタボロミクスセミナー、2013年5月23日、青山ダイヤモンドホール（東京）
 21. **本橋ほづみ**、がん細胞における Keap1-Nrf2 制御系の役割、がん代謝メタボロミクスセミナー、2013年3月13日、国立がん研究センター研究所（東京）
 22. **本橋ほづみ**、がん細胞におけるストレス応答と代謝リプログラミング、がん代謝シンポジウム、2013年1月17-18日、慶應義塾大学医学部信濃町キャンパス（東京）
 23. **本橋ほづみ**、がん細胞における酸化ストレス応答と代謝リプログラミング、日本医科大学医学会特別講演会、2012年11月28日、日本医科大学（東京）
 24. **本橋ほづみ**、がん細胞における酸化ストレス応答と代謝リプログラミング、京都大学放生研セミナー、2012年9月14日、京都大学放射線生物研究センター（京都）
 25. **Hozumi Motohashi**, Cross-regulation of redox homeostasis and anabolic metabolism by the Keap1-Nrf2 pathway, The 33rd NAITO Conference on “Oxygen Biology: Hypoxia, Oxidative Stress and Diseases”, June 26-29, 2012, Chateraise Gateaux Kingdom SAPPORO (Sapporo)
 26. **本橋ほづみ**、がん細胞における酸化ストレス応答と代謝リプログラミング、第12回 WAKO つくばフォーラム 転写と代謝のクロストーク：病態バイオロジーの新展開、2011年11月29日、筑波和光ホール（つくば）
 27. **本橋ほづみ**、環境応答の分子機構とその破綻による炎症性病態形成、日本耳科学会聴覚生理研究会特別講演、2011年11月26日、沖縄コンベンションセンター（宜野湾市）
 28. **本橋ほづみ**、細胞増殖における酸化ストレス応答機構の役割、千里ライフサイエンスセミナー「ストレス応答の分子メカニズム」、2011年11月14日、千里ライフサイエンスセンタービル（大阪）
- 〔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