

平成30年6月26日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07937

研究課題名(和文) 新規がん遺伝子TRBファミリー分子による発癌作用の分子基盤の解明

研究課題名(英文) Molecular basis of the oncogenic effects of novel oncogene candidates, TRB family members

研究代表者

林 秀敏 (Hayashi, Hidetoshi)

名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：80198853

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：新規キナーゼ様分子TRB1/TRB3はその発現や機能の異常が細胞のがん化に関与しており、がん遺伝子の特徴を有することが示されているが、その分子レベルでの詳細な機序は不明である。そこで、本研究ではこの点を検証した。TRB1は(一部はTRB3も)がん抑制遺伝子p53やFOXO1の転写活性を強く阻害し、がん細胞の増殖を促進すること、がん幹細胞形質を維持させるとともに、TGF- β による上皮間葉転換(EMT)作用を強く促進することによりがん細胞の浸潤・転移を亢進し、各種抗がん剤に対する抵抗性を獲得することなどを明らかにし、がんの発生や悪性化に深く寄与していることが強く示唆された。

研究成果の概要(英文)：Overexpression and/or dysfunction of TRB1/TRB3, mammalian orthologues of *Drosophila* Tribbles, which regulates differentiation and development, is supposed to participate in the oncogenesis, and they possess characteristics of oncogene. However the precise molecular mechanism remains poorly understood. In this study, we evaluated this hypothesis. We demonstrated that TRB1 inhibited the transcriptional activity of typical tumor suppressor genes, p53 and FOXO1, to accelerate the proliferation of tumor cells. TRB1 is also one of the proteins responsible for the maintenance of cancer stem cell characters, and the induction of the epidermal-mesenchymal transition (EMT) to activate the invasion and metastasis of cancers, and to acquire the resistance against several anticancer drugs. These results suggested that TRB1 fully participated in the oncogenesis and malignant progression.

研究分野：生化学、細胞生物学、腫瘍学

キーワード：TRB3 TRB1 p53 EMT TGF-beta がん幹細胞 FOXO1 CD44

1. 研究開始当初の背景

がんは、近年、多くの効果的な治療法が開発されてきているが、現在でも死因の1位を占めており、以前より大きな社会問題となっていることから、その発症原因の追求・根本的治療の確立は急務となっている。がんをはじめとする生活習慣病と酸化ストレス、小胞体ストレス、低酸素ストレスなど、各種ストレスとの関連性についての知見が最近多く見受けられるが、その分子レベルでの解析は少ない。様々な環境変化や体内の代謝変化に対して、それらに呼応したストレス応答を誘起し、細胞や個体は恒常性を維持するよう努めているが、制御不能な持続的な強いストレスによって、その恒常性が破綻し、種々の異常、がんへとつながっていくものと思われる。

申請者らはTRB3という新規キナーゼ様分子が種々の小胞体ストレスに応じて発現亢進し、アポトーシスを増強することを見出した (Ohoka *et al.*, *EMBO J.*, 2005)。このTRB3タンパクはその上流の転写因子とそのcoactivatorとの結合を阻害することによって、TRB3自身の発現をネガティブ・フィードバック制御していることも明らかにした (Ohoka *et al.*, *JBC*, 2007)。つまり、一時的な弱いストレスの場合、誘導されたTRB3は細胞死誘導を抑制し、その間、細胞は様々なunfolded protein response (翻訳停止、シャペロンタンパク誘導、タンパク分解系の亢進) によって修復を試みているが、持続的な過度のストレスが発生している状況では、一定レベル以上のTRB3が細胞内に蓄積し、生存シグナルの阻害などによって、逆にアポトーシスの方向に細胞が傾くというモデルを提唱している。また、このTRB3は酸化ストレスや低酸素、グルコース枯渇など、他のストレスにおいても誘導されることを見出しており、広くストレス応答を制御している分子の一つである可能性を考えている。

近年、TRB3は乳がんや大腸がん、前立腺がんなど、多くのヒトがん組織で高発現していること (Bowers *et al.*, *Oncogene*, 2003、Miyoshi *et al.*, *Br. J. Cancer*, 2009) が報告されており、TRB3の細胞のがん化との関連性も示唆されている。申請者らはTRB3がDNAダメージによるチェックポイント機構を阻害すること、細胞増殖阻害活性を示すサイトカインTGF- β のシグナル伝達をTRB3は阻害することを明らかにしている。また、TRB3ががん抑制遺伝子p53に結合してp53の活性を負に制御していることを見出し、TRB3によるp53機能の不活化がTRB3による細胞がん化の本質である可能性を考えている。また、TRB3の過剰発現により、前がん病変の形質を獲得できることを *in vitro*, *in vivo* の系で明らかにしている (Sakai *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.*, 2013, 2014)。

また、TRB3の類似タンパク質である、TRB1、TRB2においても骨髄性白血病の誘導、あるいは前立腺がん、メラノーマなどへの関

与が指摘されており (Jin *et al.*, *Blood*, 2007、Zanella *et al.*, *Oncogene*, 2010、Keeshan *et al.*, *Blood*, 2010、Mashima *et al.*, *Cancer Res.*, 2014)、TRBファミリー分子のoncogeneとしての機能がクローズアップされている。申請者らはTRB1がCDC25Aを安定化し、DNA傷害によるチェックポイント機能を攪乱することを見出している。さらに、ゲノム編集によるTRB1のノックアウト細胞 (MCF7) では、2次元だけでなく、3次元での増殖能も低下することを見出している。

これらTRBファミリー分子はリン酸化酵素活性を有しないlpseudokinaseであり、構造も類似し、ストレス応答分子、あるいはストレスに対する制御分子という点では共通しているが、その発現プロファイルや発現制御あるいは作用メカニズムについては相違点も見られ、がん化との関連性を解析する上ではさらなる詳細な分子メカニズムの解明が必要である。

本研究では、ストレス時におけるTRB1、TRB3両分子を中心にTRBファミリー分子の発現機序を詳細に検討するとともに、p53やATF4などのがん抑制性のストレス制御分子の転写制御、タンパク質の安定性制御、ならびにがん幹細胞の維持に焦点をしばり、ストレス時での機能を解析する。また、この制御の破綻とがん化との関連性を中心に、その分子基盤を解明する。

2. 研究の目的

申請者らは、新規キナーゼ様分子TRB3が小胞体ストレスや栄養飢餓などで誘導され、これらストレスを絶妙に制御していることを見出した。一方、その類似タンパク質であるTRB1は様々な増殖シグナルによって誘導され、その応答制御に重要な働きを示すことを明らかにした。これら2つの類似したキナーゼ活性を持たないlpseudokinaseはともにその発現や機能の異常が細胞のがん化に参与している癌遺伝子であることが示唆されているが、その分子レベルでの詳細な機序は不明である。そこで本研究では、発がんにおけるTRB1、TRB3を中心としたTRBファミリー分子を、細胞のがん抑制チェック機能の攪乱作用、およびがん幹細胞の維持作用という観点でその分子メカニズムを明らかにし、がんの発症メカニズムの分子基盤を構築する。

3. 研究の方法

1. TRB1によるがん抑制遺伝子p53の活性制御:

細胞のがん化は、様々ながん遺伝子の増幅や活性化などに加え、種々のがん抑制遺伝子の欠失、機能低下などが重なり、進展することが知られている。そこで、代表的ながん抑

制遺伝子の一つであるp53に注目して、その活性制御機構について解析する。

2. TRB1のがん幹細胞維持活性の検証：

ヒト乳がん細胞株MCF7細胞を用いて、ゲノム編集（CRISPR/Cas9法）により、TRB1遺伝子の欠損クローンを確立し、TRB1とがん幹細胞形質との関連性を検討した。

3. TGF- β による上皮間葉転換（EMT）の促進作用：

前述のTRB1遺伝子の欠損MCF7クローンをを用いて、TRB1と上皮間葉転換（EMT）との関連性を検討した。

4. 糖新生関連転写因子 FOXO1 の活性制御：

TRB1 は脂質や糖代謝に対しても関連することが報告されているがその機序については明らかになっていない。そこで、細胞の増殖を負に制御し、糖新生の律速酵素の発現に必須の転写因子 FOXO1 の活性への TRB1 の影響を検討した。

5. 小胞体ストレスなどのストレス誘導性の細胞周期停止機序の解析 -TRB3の関与-：

小胞体ストレスによって様々なシグナルが活性化し、その解消に向けた対応をしている。その際、細胞周期も停止することが知られているが、詳細なメカニズムは不明であった。そこで、細胞周期制御因子p21に注目し、TRB3やストレス誘導性転写因子ATF4との関連性を中心にその機序を解析した。

6. TRB1/TRB3の発現制御作用を有する化合物スクリーニング：

多くのがんで高発現しているTRB3のプロモーターを組み込んだレポータープラスミドのHEK293安定株を樹立し、TRB3 の発現変化をモニターできるアッセイ系を確立した。そこに、様々な生薬（約200種）や外来植物（約700種）のエキスライブラリーなどを用いてスクリーニングを行い、単独で発現を上昇させるもの、あるいは小胞体ストレス誘導性の発現を低下させるものを探索した。活性が見られたエキスに関しては、常法に従い、分離精製を行い、活性化化合物の同定を行った。また、TRB1についてもその発現制御を指標としたアッセイ系を構築中である。

4. 研究成果

1) がん抑制遺伝子p53タンパクの機能制御

TRB1は多くの腫瘍細胞で高発現していることが知られているが、我々はTRB1がTRB3同様、がん抑制遺伝子産物であるp53タンパクと結合し、p53の転写活性を阻害していることを見出した。p53が正常に機能しているヒト乳がん細胞株MCF7細胞のTRB1をノックダウン

することにより、その細胞増殖が遅延するとともに、p53の標的遺伝子の発現がp53の活性化依存的により亢進することがわかった。これはTRB1が脱アセチル化酵素であるHDAC1と結合し、p53にリクルートすることにより、p53のアセチル化を阻害し、標的遺伝子のプロモーター領域への結合を抑制することにより引き起こされていることを明らかにした（*Biol. Pharm. Bull.*, 2015、論文8）。

2) がん幹細胞の維持機能獲得

ゲノム編集（CRISPR/Cas9法）によりMCF7細胞のTRB1ノックアウトクローンを樹立した。このクローンの増殖速度は野生株に比べ有意に低下しており、3次元培養ではこの効果はさらに顕著となり、スフェロイド能も強く抑制されることを見出した。野生型のMCF7細胞では恒常的に活性化していたERK経路、AktがこのTRB1欠損MCF7細胞では強く抑制されていた。さらに、乳がんの幹細胞マーカーの一つと考えられているCD44及びそのvariant（CD44v8-10）の発現も野生株に比べ、激減していた。CD44v8-10は細胞内へのcystineの取り込みを促進し、ROSに対する抵抗性獲得に寄与していると考えられているが、TRB1欠損細胞では細胞内ROS濃度が上昇していることも観察された。また、この現象は正常細胞では見られず、複数の腫瘍細胞株（H1299, MDA-MB-231, A375等）で普遍的に見られた（論文作成中）。

3) TGF- β による上皮間葉転換（EMT）の促進作用

上皮間葉転換（EMT）を正に制御し、浸潤・転移を促進するSnailなどの転写因子群のTGF- β による発現上昇がTRB1のノックダウンによって、抑制することを見出した。最近、EMTは浸潤・転移だけではなく、各種抗がん剤に対する耐性化に関与していることも報告されている。そこで、MCF7細胞のTRB1ノックアウトクローンをを用いて、種々の機序の抗がん剤に対する感受性を検討したところ、いずれも上昇することがわかった。以上のことから、TRB1が上皮間葉転換（EMT）を正に制御するとともに、抗がん剤に対する抵抗性獲得に寄与していることが示唆された（論文作成中、*Curr. Cancer Drug Targets*, 2016）。

4) 糖新生関連転写因子FOXO1の活性制御

細胞増殖を負に制御し、増殖シグナルによってその活性が阻害されることが知られている糖新生関連転写因子のFOXO1の転写活性化能をTRB1は抑制し、PEPCKやG6Paseなどの糖新生関連因子の発現誘導を低下させることを見出した。この阻害活性はFOXO1のアセチル化をTRB1が減弱させることで、標的遺伝子のプロモーター領域への結合を低下させているためであることが示唆された。また、インスリンや血清などの増殖シグナルによって、TRB1の発現が上昇し、正に制御されているこ

とが明らかとなった。以上のことから、増殖シグナルはTRB1の発現を介して、リン酸化以外の方法でもFOXO1の活性制御を行い、糖新生から解糖系に転換させ、ATP産生を促進していることが示唆された(論文投稿中)。

5) 小胞体ストレスなどのストレス誘導性の細胞周期停止機序の解析 –TRB3の関与–

異常タンパクが小胞体に蓄積し、小胞体ストレスが起こると、ストレス解消に向けた対応(小胞体ストレス応答)が始まる。しかし、ストレスが強力で持続的な場合は、対応ができず、アポトーシスによって細胞は排除される。また、小胞体ストレス応答の際、細胞周期が停止することが知られているが、詳細なメカニズムは不明であった。そこで、細胞の生死に関与することが知られているストレス誘導性転写因子ATF4に注目して、細胞周期制御因子p21やTRB3との関連性を中心にその機序を解析した。

小胞体ストレスによって、細胞周期制御因子p21が強く誘導され、これはストレス誘導性転写因子ATF4やCHOPが重要な働きをしていることが明らかとなった。また、応答領域はp21の第1エクソン上に存在し、ATF4のDNA結合も確認された。さらに、ATF4のノックダウンによって、小胞体ストレスによる細胞死は軽減され、逆に、p21のノックダウンによって細胞死が増強することが明らかとなった。この現象は正常細胞も含めた他の細胞でも見られ、普遍的なものと考えられる。以上から小胞体ストレスによって誘導されるATF4は細胞死を誘導する因子(NOXA, PUMA, CHOPなど)と抑制する因子(Sestrin2, Mcl-1, p21など)をともに誘導し、そのバランスによって、修復をするか、細胞死を選ぶかが規定されていることが示唆された。また、様々なストレスによって誘導されるATF4/CHOPによって発現上昇するTRB3は小胞体ストレスによるp21の誘導を強く抑制した(*FEBS lett.*, 2017, 論文2)。TRB3はATF4やCHOPの誘導を強く阻害すること見出ししており、細胞死も細胞周期停止も抑制することで、細胞生存・細胞増殖に強くシフトしていることが示唆され、がん遺伝子としての特徴が現れているものと考えられる。

6) TRB1/TRB3の発現制御作用を有する化合物スクリーニング

がんの多くでその発現が上昇しているTRB3の発現変化を指標としたアッセイ系を確立し、様々な外来植物のエキスライブラーなどを用いたスクリーニングで、複数の発現上昇、あるいは発現低下を示す活性化化合物を同定し、その作用メカニズムの解析を進めている。TRB1についてもその発現制御を指標としたアッセイ系を構築中である。

以上のことから、TRB1は(一部はTRB3も)p53やFOXO1の転写活性阻害、がん幹細胞形

質の維持、ならびに上皮間葉転換(EMT)促進に働き、がん細胞の増殖、進展に寄与していることが強く推察された。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計10件)

1. M.Nagasaka, R.Hashimoto, Y.Inoue, K.Ishiuchi, M.Matsuno, Y.Itoh, M.Tokunaga, N.Ohoka, D.Morishita, H.Mizukami, T.Makino, H.Hayashi. Anti-tumorigenic activity of chrysin from *Oroxylum indicum* via non-genotoxic p53 activation through the ATM-Chk2 pathway. *Molecules*, Vol.23, No.6, 1394 (2018). <https://doi.org/10.3390/molecules23061394>.
2. Y.Inoue, S.Kawachi, T.Ohkubo, M.Nagasaka, S.Ito, K.Fukuura, Y.Itoh, N.Ohoka, D.Morishita, H.Hayashi. The CDK inhibitor p21 is a novel target gene of ATF4 and contributes to cell survival under ER stress. *FEBS Lett.*, Vol.591, No.21, 3682-3691 (2017). <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12869>.
3. K.Nakashima, T.Ogiwara, T.Hirai, T.Tanaka, H.Murata, K.Kaburagi, Y.Fujii-Kuriyama, H.Hayashi, M.Inoue. Gerontoxanthone B from *Maclura cochinchinensis* var. *gerontogea* exhibits anti-inflammatory potential as an aryl hydrocarbon receptor agonist. *Bioorg. Med. Chem.*, Vol.25, No.16, 4253-4258 (2017). <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.05>.
4. Y.Kawarada, Y.Inoue, F.Kawasaki, K.Fukuura, K.Sato, T.Tanaka, Y.Itoh, H.Hayashi. TGF- β induces p53/Smads complex formation in the PAI-1 promoter to active transcription. *Sci. Rep.*, Vol.6, 35483 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep35483>.
5. K.Nakashima, H.Tanabe, Y.Fujii-Kuriyama, H.Hayashi, M.Inoue. Atranorin and lecanoric acid antagonize TCDD-induced xenobiotic response element-driven activity, but not xenobiotic response element-independent activity. *J. Nat. Med.*, Vol.70, No.3, 476-482 (2016). <https://doi.org/10.1007/s11418-016-0983-3>.
6. Y.Inoue, Y.Itoh, K.Sato, F.Kawasaki, C.Sumita, T.Tanaka, D.Morishita, H.Hayashi. Regulation of epithelial-mesenchymal transition by E3 ubiquitin ligases and deubiquitinase in cancer. *Curr. Cancer Drug Targets*, Vol.16, No.2, 110-118 (2016). <https://doi.org/10.2174/1568009616666151112122126>.
7. S.Sakai, C.Miyajima, C.Uchida, Y.Itoh, H.Hayashi, Y.Inoue. Tribbles-related protein

- family members as regulators or substrates of the ubiquitin-proteasome system in cancer development. *Curr. Cancer Drug Targets*, Vol.16, No.2, 147-156 (2016). <https://doi.org/10.2174/1568009616666151112122645>
8. C.Miyajima, Y.Inoue, H.Hayashi. Pseudokinase tribbles 1 (TRB1) negatively regulates tumor-suppressor activity of p53 through p53 deacetylation. *Biol. Pharm. Bull.*, Vol.38, No.4, 618-624 (2015). <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00003>.
 9. Y.Inoue, K.Abe, K.Onozaki, H.Hayashi. TGF- β decreases the stability of IL-18-induced IFN- γ mRNA through the expression of TGF- β -induced tristetraprolin in KG-1 cells. *Biol. Pharm. Bull.*, Vol.38, No.4, 536-544 (2015). <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00673>.
 10. C.Miyajima, Y.Itoh, Y.Inoue, H.Hayashi. Positive regulation of Interleukin-2 expression by a pseudokinase, Tribbles 1, in activated T cells. *Biol. Pharm. Bull.*, Vol.38, No.8, 1126-1133 (2015). <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00002>.
7. 徳川宗成、伊藤友香、石内勘一郎、牧野利明、松野倫代、水上元、井上靖道、林秀敏、小胞体ストレスを軽減する新規化合物の同定とその作用機構の解明、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海部支部合同学術大会2017、2017
 8. 橋本亮子、長坂真衣、伊藤友香、石内勘一郎、牧野利明、松野倫代、水上元、井上靖道、林秀敏、がん抑制遺伝子p53再活性化作用を持つ化合物の同定とその作用機序の解析、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海部支部合同学術大会2017、2017
 9. H.Hayashi, TGF- β induces p53/Smads complex formation in the *PAI-1* promoter to activate transcription. The 19th Symposium on Advanced Concepts in New Drug Development, 1st Ewha-NCU Joint Symposium (Seoul, Korea) . 2017
 10. H.Hayashi, Y.Inoue, N.Ohoka. CDKI p21 is a novel target gene of ATF4 and contributes to cell survival under endoplasmic reticulum stress. 第76回日本癌学会学術総会、2017
 11. 長坂真衣、橋本亮子、伊藤友香、石内勘一郎、牧野利明、松野倫代、水上元、井上靖道、林秀敏、がん抑制遺伝子p53再活性化作用を持つ化合物の同定とその作用機序の解析、第63回日本薬学会東海支部大会、2017
 12. 長坂真衣、橋本亮子、伊藤友香、石内勘一郎、牧野利明、水上元、井上靖道、林秀敏、がん抑制遺伝子p53再活性化作用を持つ化合物の同定とその作用機序の解析、第81回日本生化学会中部支部例会、2017
 13. 鈴木千晶、井上靖道、三田村佳奈、伊藤友香、林秀敏、転写共役因子TAZによるp53活性制御機構の解析、第81回日本生化学会中部支部例会、2017
 14. 田中孝仁、西尾愛梨紗、井上靖道、隅田ちひろ、伊藤友香、林秀敏、Loxl2によるTGF- β 誘導性上皮間葉転換制御の解析、第81回日本生化学会中部支部例会、2017
 15. 福浦啓史、井上靖道、永尾優始、伊藤友香、林秀敏、メチルトランスフェラーゼSET8のTGF- β 応答性転写調節における作用機構、第81回日本生化学会中部支部例会、2017
 16. 徳川宗成、伊藤友香、石内勘一郎、牧野利明、水上元、井上靖道、林秀敏、小胞体ストレス抑制作用をもつミャンマー産植物由来抽出液の生理活性成分の同定とその作用機構の解明、第81回日本生化学会中部支部例会、2017
 17. 井上靖道、佐藤晃一、伊藤友香、駒田雅之、林秀敏、USP28はsnailの脱ユビキチン化酵素としてがんの浸潤に寄与する、日本薬学会第137年会、2017

〔学会発表〕(計43件)

1. 都築香里、伊藤友香、井上靖道、林秀敏、pseudokinase TRB1によるインスリンを介した糖代謝関連因子の新たな発現制御機構、日本薬学会第138年会、2018.
2. 徳川宗成、伊藤友香、石内勘一郎、牧野利明、松野倫代、井上靖道、林秀敏、小胞体ストレスを軽減する化合物の同定とその作用機序の解明、日本薬学会第138年会、2018
3. 田中孝仁、西尾愛梨紗、井上靖道、加藤ちひろ、伊藤友香、林秀敏、Loxl2によるTGF- β 誘導性上皮間葉転換制御の解析、日本薬学会第138年会、2018
4. H.Hayashi, S.Kawachi, T.Ohkubo, S.Itoh, Y.Itoh, Y.Inoue. Cyclin-dependent kinase inhibitor p21 is a novel target gene of ATF4 and contributes to cell survival under endoplasmic reticulum stress. 2017年度生命科学系学会合同年次大会(ConBio2017)、2017
5. 田中仁美、佐藤晃一、伊藤友香、井上靖道、林秀敏、脱ユビキチン化によるSnailのがん浸潤への寄与、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海部支部合同学術大会2017、2017
6. 鈴木千晶、三田村佳奈、伊藤友香、井上靖道、林秀敏、転写共役因子TAZによるp53活性制御機構の解析、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海部支部合同学術大会2017、2017

18. 川崎文寛、隅田ちひろ、田中孝仁、井上靖道、伊藤友香、林 秀敏、上皮間葉転換 (EMT) 関連転写因子Sox4の分解制御、日本薬学会第137年会、2017
 19. 井上靖道、西尾愛梨紗、田中孝仁、隅田ちひろ、伊藤友香、林 秀敏、リジルオキシダーゼLoxl2によるTGF-β誘導性上皮間葉転換制御、第38回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2016
 20. 川崎文寛、隅田ちひろ、田中孝仁、井上靖道、伊藤友香、林 秀敏、上皮間葉転換 (EMT) 関連転写因子Sox4の分解制御、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2016、2016
 21. 佐藤晃一、井上靖道、伊藤友香、林 秀敏、脱ユビキチン化酵素によるEMT関連転写因子Snailタンパクの発現制御、日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2016、2016
 22. Y.Inoue, H.Hayashi. Regulation of EMT-related transcriptional factor Snail expression by the deubiquitinating enzyme (DUB). 第75回日本癌学会学術総会、2016.
 23. 福浦啓史、井上靖道、永尾優始、伊藤友香、林 秀敏、メチルトランスフェラーゼSET8のTGF-β応答性転写調節における作用機構、フォーラム2016：衛生薬学・環境トキシコロジー、2016
 24. 田中孝仁、西尾愛梨紗、井上靖道、隅田ちひろ、伊藤友香、林 秀敏、Loxl2によるTGF-β誘導性上皮間葉転換制御の解析、第62回日本薬学会東海支部大会、2016
 25. 鈴木千晶、宮嶋ちはる、井上靖道、岩中広美、伊藤友香、林 秀敏、細胞がん化におけるTRB1の生理機能とがん分子標的としての可能性、第62回日本薬学会東海支部大会、2016
 26. 都築香里、伊藤友香、井上靖道、林 秀敏、pseudokinase TRB1による糖代謝関連遺伝子の発現制御、第62回日本薬学会東海支部大会、2016
 27. 井上靖道、宮嶋ちはる、鈴木千晶、伊藤友香、林 秀敏、細胞がん化におけるTRB1の生理機能とがん分子標的としての可能性、日本薬学会第136年会、2016
 28. 都築香里、伊藤友香、井上靖道、林 秀敏、pseudokinase TRB1によるインスリンを介した糖代謝関連因子の新たな発現制御機構、日本薬学会第136年会、2016
 29. 宮嶋ちはる、井上靖道、伊藤友香、北川雅敏、林 秀敏、p53活性に対するpseudokinase TRB1の負の制御、BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、2015
 30. 鈴木千晶、宮嶋ちはる、井上靖道、岩中広美、伊藤友香、林 秀敏、細胞がん化におけるTRB1の生理機能とがん分子標的としての可能性、BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、2015
 31. 田中孝仁、西尾愛梨紗、井上靖道、隅田ちひろ、伊藤友香、林 秀敏、Loxl2によるTGF-β誘導性上皮間葉転換の制御機構の解析、BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、2015
 32. 澤中美希、水川絵理子、伊藤友香、井上靖道、林 秀敏、TGF-βによるTRB1の発現制御とTGF-βシグナルにおけるTRB1の機能、BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会合同大会)、2015
 33. H.Hayashi, Y.Inoue. Scaffold protein TRB1 negatively regulates tumor-suppressor activity of p53 through p53 deacetylation. 第74回日本癌学会学術総会、2015.
 34. 川崎文寛、川原田祐貴、井上靖道、伊藤友香、林 秀敏、PAI-1遺伝子発現制御におけるSmadとp53とのクロストーク、フォーラム2015：衛生薬学・環境トキシコロジー、2015
 35. 佐藤晃一、井上靖道、伊藤友香、林 秀敏、脱ユビキチン化酵素によるEMT関連転写因子Snailタンパクの発現制御、フォーラム2015：衛生薬学・環境トキシコロジー、2015
 36. 三田村佳奈、井上靖道、鈴木千晶、伊藤友香、林 秀敏、転写共役因子TAZによるp53活性制御機構の解析、フォーラム2015：衛生薬学・環境トキシコロジー、2015
 37. 川崎文寛、川原田祐貴、井上靖道、伊藤友香、林 秀敏、PAI-1遺伝子発現制御におけるSmadとp53とのクロストーク、第61回日本薬学会東海支部大会、2015
 38. 佐藤晃一、井上靖道、伊藤友香、林 秀敏、脱ユビキチン化酵素によるEMT関連転写因子Snailタンパクの発現制御、第61回日本薬学会東海支部大会、2015
 39. 野原 匠、杉山和弥、宮嶋ちはる、伊藤友香、井上靖道、林 秀敏、T細胞におけるTRB3を介したインターロイキン2発現の制御機構、第16回Pharmaco-Hematologyシンポジウム、2015
6. 研究組織
 (1) 林 秀敏 (HAYASHI Hidetoshi)
 名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授
 研究者番号： 80198853