

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：31602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K07185

研究課題名(和文) 悪性がん細胞におけるミトコンドリアの品質管理機構の解明と増殖抑制法の開発

研究課題名(英文) Development of new therapies for malignant cancers through disruption of quality control machinery of mitochondria

研究代表者

荒木 啓吾 (ARAKI, KEIGO)

奥羽大学・歯学部・講師

研究者番号：50756674

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：がん細胞は悪性化の過程において様々なダメージがミトコンドリアに加わる。そのため、がん細胞の生存・増殖のためには、ミトコンドリアの品質を維持・管理する分子機構が必須である。本研究では、がんの悪性化に伴い発現が上昇する転写因子E2F3aの新たなアイソフォームである「E2F3d」を同定した。E2F3dはミトコンドリア外膜に局在し、オートファゴソーム隔離膜と会合できることから、新たなミトファジー受容体であると考えられた。また、E2F3dがミトファジーを誘導したり、細胞内の活性酸素量を制御することから、E2F3dが「がん細胞におけるミトコンドリアの品質管理」に関与していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では新たなミトファジー受容体である「E2F3d」を同定した。これまで同定されていたミトファジー受容体は主に「分化の過程」においてミトコンドリアの品質管理を行っており、E2F3dは「がん細胞の悪性化」においてミトコンドリアの品質管理を行う最初のミトファジー受容体と考えられる。E2F3aは細胞の増殖を促進する転写因子であることから、これまで「がん」の診断や治療の標的分子として扱われてきた。E2F3aの新たなアイソフォームであるE2F3dが「悪性がん細胞」のミトコンドリアの品質を維持することから、E2F3ファミリーを標的としたがん治療法の開発の有用性が強く示唆された。

研究成果の概要(英文)：Cancer cells require mechanisms for mitochondrial quality control during tumor progression because mitochondrial damage is caused by changes in the micro-environmental condition during this process (such as hypoxia and nutrient deprivation). In this study, we identified E2F3d, a novel E2F3a isoform, and showed that it mediates hypoxia-induced mitophagy in cancer cells. E2F3d localizes to the outer mitochondrial membrane and its cytosolic domain contains an LC3-interacting region motif. Furthermore, overexpression of E2F3d induces mitochondrial fragmentation and mitophagy, indicating that E2F3d is a novel possible mitophagy receptor. Depletion of E2F3s attenuates hypoxia-induced mitophagy in cancer cells and increases intracellular levels of reactive oxygen species, which is reversed by the reintroduction of E2F3d. We revealed that E2F3d plays an important role in mitophagy and mitochondrial quality control in cancer cells.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：E2F3d ミトファジー受容体 ミトコンドリア 癌 E2Fファミリー オートファジー 悪性がん細胞

1. 研究開始当初の背景

(1) 「がんの悪性化」とミトコンドリアの品質管理

ミトコンドリアは、細胞増殖や細胞運動などのさまざまな細胞の活動に必要なエネルギーを供給する細胞小器官である。正常細胞ではエネルギーの産生をミトコンドリアに依存しているが、がん細胞では主に解糖系からエネルギーを獲得するため (Warburg 効果) ミトコンドリアからのエネルギー供給をほとんど必要としない。「がん」の原因となるがん遺伝子 (RAS など) の活性化やがん抑制遺伝子 (TP53 など) の不活性化は、ミトコンドリアを損傷することでその機能を阻害するだけでなく、不良なミトコンドリアから生成される活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) は、ゲノム DNA の不安定化や hypoxia-inducible factors (HIFs) などのがん関連因子を活性化し、がん細胞の増殖や生存を促進する。一方、「がんの悪性度」が進行するにつれて細胞内のエネルギー産生はミトコンドリアに依存する割合が増す。また、がん組織の増大による栄養飢餓や低酸素環境はミトコンドリアを著しく損傷し、それによって生じた過剰な ROS の蓄積は細胞死を誘導する。そのため、がんの進行に伴ってミトコンドリアの品質を管理する分子機構が必要となるが、その詳しい分子機構は不明であった。

(2) 「がんの悪性化」と E2F ファミリー

転写因子 E2F は細胞周期の進行に関わる遺伝子群の発現を制御することで、細胞増殖の制御において中心的な役割を果たしている。E2F の活性は、がん抑制因子 retinoblastoma (RB) と結合することで抑制されている。E2F1~E2F3a は自身が E2F の標的遺伝子であり、E2F1~E2F3a は RB ファミリー分子 (pRB、p130、p107) から遊離した状態で標的遺伝子のプロモーター上に結合し、転写を活性化することから「活性化型 E2F」と呼ばれる。E2F4~E2F5 は主に RB ファミリー分子と転写抑制複合体を形成し、休止期において標的遺伝子のプロモーター上に結合して転写を抑制することから「抑制型 E2F」に分類される。増殖刺激が伝わるとサイクリン依存性キナーゼ (CDK) によって RB ファミリー分子がリン酸化されて抑制型 E2F から遊離し、標的遺伝子の発現抑制が解除される。その結果、cyclin E や活性化型 E2F の発現が誘導され、活性化型 E2F が抑制型 E2F と置き換わると標的遺伝子の発現が促進される。

多くのがん細胞において RB の機能が損なわれているため、抑制型 E2F /RB 転写抑制複合体は形成されない。そのため、活性化型 E2F を含む E2F 標的遺伝子の発現が亢進しており、細胞周期の進行を恒常的に促すことでがん細胞の無限増殖を可能にしている。活性化型 E2F はがん細胞の「増殖促進」に関与しているが、「ミトコンドリアの品質管理」に関わっているかはこれまで報告がなかった。

2. 研究の目的

E2F3a は E2F ファミリーの中でも特に細胞の増殖促進に関わっている転写因子である。E2F3a は自身が E2F 標的遺伝子であることに加えて、原がん遺伝子産物 Myc によってもプロモーターが活性化されること。さらに、E2F3a 遺伝子が位置している 6 番染色体の領域が悪性がん細胞において増幅することが頻繁にあるため、E2F3a の発現量は多くのがん細胞で増加している。特に前立腺がん、膀胱がんなどの進行度と E2F3a の発現量との間に強い相関性がみられることから、E2F3a は「がん」の病期を診断する上での遺伝子バイオマーカーとして用いられる。研究代表者は悪性がん細胞で発現が上昇する E2F3 が「がんの進行に伴うミトコンドリアの品質管理」に関わっている可能性を考慮し、「悪性がん細胞のミトコンドリアの品質管理機構における E2F3 の役割」を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 新たな E2F3 ファミリーメンバーの同定

正常ヒト皮膚線維芽細胞 (Human Foreskin Fibroblasts: HFFs) にアデノウイルス E1A を恒常的に発現させ、がん抑制因子 RB の機能を阻害した。RB の機能を阻害することで正常細胞にがん性変化を誘導し、E2F3a を含む E2F 標的遺伝子の発現を上昇させた。その後、がん性変化誘導前の HFFs とがん性変化誘導後の HFFs から mRNA を抽出し、E2F3a mRNA の 5' 末端および 3' 末端に一致するプライマーを用いて PCR を行った。増幅された PCR 産物を比較することで、がん性変化によって発現が上昇する新たな E2F3a 関連の転写産物の同定を行った。

(2) 新たな E2F3 ファミリーの局在の確認

E2F3a はアミノ酸配列中に核移行シグナル (Nuclear Localization Signal: NLS) を含んでおり、核内に局在して転写因子として働く。本研究で同定した新たな E2F3 ファミリーメンバー (E2F3c と E2F3d) にはアミノ酸配列中に NLS が含まれていないため、E2F3c と E2F3d の細胞内局在を調べた。Flag タグを N 末端に結合した E2F3c 及び E2F3d を子宮頸がん細胞株 HeLa 細胞中に発現させた後、オルガネラマーカーと抗 Flag 抗体を用いて蛍光免疫染色法を行った。

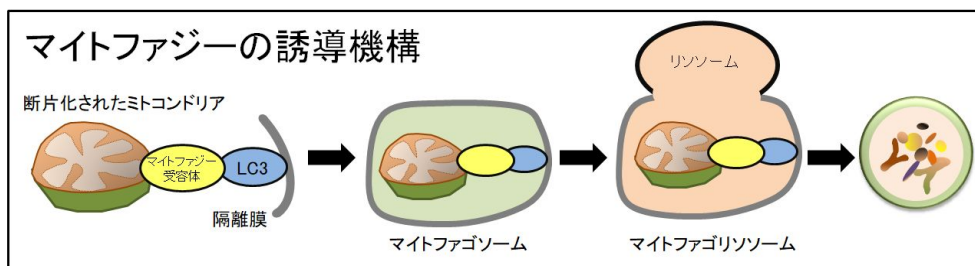
(3) E2F3d のミトコンドリア動態に与える影響の解析

ミトコンドリアは融合と分裂を繰り返しており、周囲の環境の変化に反応して形態を変化させる。そこで、ミトコンドリア局在タンパク質である E2F3d がミトコンドリアの動態に変化を与えるかを解析した。アデノウイルスを用いて E2F3d を HeLa 細胞に発現させた後、ミトコンド

リアタンパク質 TOM20 に対する抗体を用いて蛍光免疫染色法を行うことでミトコンドリアの形状を確認した。ミトコンドリアの形状は「管状」、「断片状」、「中間状」に分けて集計した。

(4) E2F3d によるマイトファジー誘導の解析

マイトファジー受容体はミトコンドリア外膜に局在し、「DRP1 非依存的」にミトコンドリアの断片化を誘導する。その後、隔離膜構成分子である LC3 と会合することミトコンドリアをオートファゴソームに捕捉させ(マイトファゴソームの形成)、リソソームと融合することでミトコンドリアの選択的分解(マイトファジー)を可能とする(下図)。



そこで、E2F3d がマイトファジー受容体として働き、マイトファジーを誘導できるかを解析した。アデノウイルスを用いて E2F3d を HeLa 細胞に発現させた後、ミトコンドリアを酸性状況下で蛍光発色する色素でラベルし、ミトコンドリアとリソソームが融合する(酸性状況下になる)ことによる蛍光発色を FACS (fluorescence activated cell sorter) で測定した(マイトファジーアッセイ)。感染させていない HeLa 細胞(コントロール群)と E2F3d を発現させた HeLa 細胞において蛍光強度を比較し、マイトファジー誘導の度合いを検討した。

(5) E2F3d と隔離膜構成分子 LC3 との会合の解析

E2F3d がマイトファジー受容体として働く可能性を考慮し、E2F3d が隔離膜構成分子である LC3 と会合できるかを検討した。細胞質側に露出している E2F3d の C 末端には、LC3 との会合に必要なアミノ酸配列 (LC3 会合モチーフ; S[W/F/Y]XX[L/I/V]、但し X は任意のアミノ酸) が含まれていた(右図)。そのため、E2F3d 中の LC3 会合モチーフに変異を入れた変異体を作製し、E2F3d が LC3 会合モチーフを通して LC3 と会合するかも合わせて検討した。野生型および LC3 会合モチーフ変異型 E2F3d を哺乳類細胞中に発現・精製し、バクテリア内で合成・精製した LC3 と混合した後に、E2F3d と LC3 とが共沈降するのかを *in vitro* で解析した。また、E2F3d と LC3 を認識する抗体を用いて蛍光免疫染色法を行い、E2F3d と LC3 が HeLa 細胞内で共同在するかを検討した。

LC3会合モチーフ	
E2F3d (154-166)	PPQPPTSYSRLRTK
FUNDC1 (12-24)	ESDDDSYEVLDLT
BNIP3 (12-24)	ESLQGSWVELHFS
BNIP3L (30-42)	AGLNSSWVELPMN
BCL2L13 (270-282)	SLGPESWQQIAMD

マイトファジー受容体のLC3会合モチーフの比較

(6) 低酸素状況下で誘導されるマイトファジーにおける E2F3d の役割の解析

がんが進行して腫瘍の大きさが増大するにしたがって、腫瘍内部は酸素の供給が不十分になり、低酸素状態になる。そのため、がんが進行して腫瘍が増大する過程において、低酸素状況下でミトコンドリアの品質を維持する分子機構が必要である。低酸素状況はミトコンドリアにダメージを与え、ダメージを受けた不良ミトコンドリアはマイトファジーによって排除されるが、その詳細な分子機構は分かっていない。そこで、がん細胞における低酸素誘導性マイトファジーにおける E2F3d の役割を検討した。

E2F3 ファミリーメンバー (E2F3a、E2F3c 及び E2F3d) の発現を個別に抑制することが出来なかったため、ゲノム編集技術を用いて全 E2F3 ファミリーメンバーの発現を同時にノックアウトした HeLa 細胞 (E2F3 TKO 細胞) を作製した。野生型 HeLa 細胞と E2F3 TKO 細胞を低酸素状況下 (1%酸素下) で培養し、マイトファジー誘導の度合いをマイトファジーアッセイによって測定・比較した。その後、E2F3 TKO 細胞に E2F3a、E2F3c 及び E2F3d をそれぞれ個別に再発現させて、低酸素状況下で培養した場合に誘導されるマイトファジーの度合いを測定・比較した。

(7) ミトコンドリアの品質維持における E2F3d の役割の解析

ダメージを負った不良ミトコンドリアは活性酸素 (一重項酸素、スーパーオキシド、過酸化水素やヒドロキシルラジカルなど) を産生し、過剰に蓄積された活性酸素は悪性がん細胞の生存・増殖に不利に働く。そこで、細胞内に蓄積される活性酸素の量を蛍光プローブ (ヒドロキシルラジカル用 HPF 及び過酸化水素用 HYDROP) を用いて測定することで、ミトコンドリアの品質を評価した。

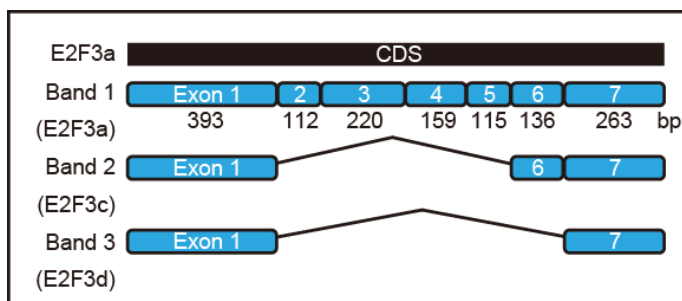
野生型 HeLa 細胞と E2F3 TKO 細胞におけるヒドロキシルラジカルと過酸化水素の細胞内蓄積

量を HPF 及び HYDROP を用いてそれぞれ測定した。その後、E2F3 TK0 細胞に E2F3a、E2F3c 及び E2F3d をそれぞれ個別に再発現させた細胞の場合においても、ヒドロキシルラジカルと過酸化水素の細胞内蓄積量を測定・比較した。

4. 研究成果

(1) E2F3a のスプライシングバリエーション (E2F3c と E2F3d) の同定

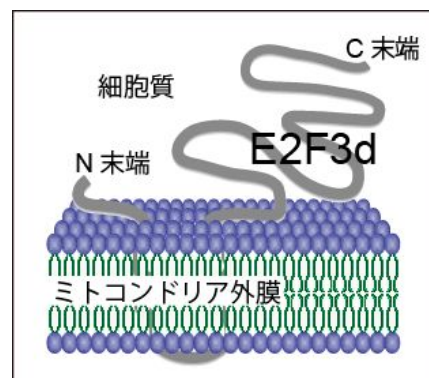
がん性変化を起こした HFFs から抽出した mRNA を E2F3a 特異的なプライマーを用いて PCR 法で増幅した結果、正常 HFFs に比べて増加した転写産物として 3 つのバンドが確認できた。その後、それぞれの PCR 産物をサンガーシーケンシング法によって塩基配列を解読した。E2F3a はエキソン 1 からエキソン 7 で構成されているが、バンド 1 は E2F3a のエキソン 1 からエキソン 7 までの配列と一致していたことから E2F3a の mRNA を増幅したものと考えられた。バンド 2 は E2F3a のエキソン 1 とエキソン 6 とエキソン 7 の配列と一致しており、バンド 3 は E2F3a のエキソン 1 とエキソン 7 の配列と一致していた (上図)。



このことから、バンド 2 及びバンド 3 は E2F3a のスプライシングバリエーションと考えられ、それぞれを新たな E2F3 ファミリーメンバーとして E2F3c (Accession number: MK185232) 及び E2F3d (Accession number: MK185233) と命名した。

(2) E2F3d はミトコンドリア外膜に局在する

E2F3c と E2F3d は共に細胞質に局在していた。E2F3c は細胞質全体に広がって分布していたが、E2F3d は細胞質の特定の領域に斑点状に局在していた。種々のオルガネラマーカを用いて詳細に検討した結果、E2F3d はミトコンドリアに局在していた。次に、E2F3d を発現させたミトコンドリアを単離し、ミトコンドリア外膜から突出している領域をプロテアーゼで分解処理したところ、E2F3d の N 末端に結合する抗体も E2F3d の C 末端に結合する抗体も、両方とも認識できなくなった。



このことから、E2F3d は N 末端と C 末端を細胞質側に突出した状態で、ミトコンドリア外膜に局在することが明らかとなった (右図)。

(3) E2F3d はミトコンドリアの断片化を誘導する

通常時、HeLa 細胞では約 10% 程度の細胞においてミトコンドリアが断片化されていたが、E2F3d を発現することによって 90% 以上の細胞においてミトコンドリアが断片化された。

ミトコンドリアの断片化は主にミトコンドリア分裂タンパク質 DRP1 の働きによる。そこで、E2F3d によって誘導されるミトコンドリアの断片化が DRP1 の機能に依存しているかを解析するため、DRP1 の発現を shRNA で抑制した HeLa 細胞を作製した。DRP1 の発現を抑制した細胞では断片化されたミトコンドリアはほとんど見られなくなり、管状のミトコンドリアが 80% 位まで増加した。DRP1 発現抑制 HeLa 細胞に E2F3d を発現させたところ、約 50% の細胞においてミトコンドリアの断片化が誘導されたことから、E2F3d によるミトコンドリアの断片化には DRP1 の機能が必要ないと考えられた。

(4) E2F3d はマイトファジーを誘導する

HeLa 細胞にアデノウイルスで E2F3d を発現させてマイトファジーアッセイを行った結果、感染させていない HeLa 細胞 (コントロール群) に比べて蛍光発色が増強した。このことから、E2F3d を発現させることでミトコンドリアとリソソームが融合することが分かった。また、透過電子顕微鏡 (TEM) で観察したところ、E2F3d 発現細胞では隔離膜で覆われているミトコンドリア断片が観察できた。さらに、E2F3d を発現させることでミトコンドリアタンパク質 (TOM20 や TIM23 など) の量が減少し、リソソーム阻害剤パフィロマイシンで処理することで E2F3d によるミトコンドリアタンパク質の減少が回復した。

以上のことより、E2F3d を発現することによってミトコンドリアのリソソーム分解 (マイトファジー) が誘導されることが分かった。

(5) E2F3d は LC3 と会合する

E2F3d と LC3 の共沈降実験の結果、野生型の E2F3d は LC3 と共に沈降してきたことから、LC3 に直接会合していることが分かった。一方、LC3 会合モチーフに変異をいれた変異型 E2F3d は

LC3 と共沈降して来なかったことから、E2F3d は細胞質に露出している C 末端の LC3 会合モチーフ (SYSRL アミノ酸配列) を通して LC3 と会合していると考えられた。また、蛍光顕微鏡観察を行った結果、E2F3d は断片化されたミトコンドリアに局在していること。また、LC3 と共局在していることが明らかとなった。

このことから、E2F3d はミトコンドリア外膜でマイトファジー受容体として働き、LC3 と会合することでマイトファゴソームの形成に貢献していることが示唆された。

(6) E2F3d は低酸素誘導性マイトファジーにおいて中心的な役割を担う

野生型 HeLa 細胞を低酸素状況下 (1% 酸素下) で培養した場合、マイトファジーが顕著に誘導された。一方、E2F3a、E2F3c 及び E2F3d の発現を全てノックアウトした E2F3 TKO 細胞を低酸素状況下で培養した場合では、誘導されるマイトファジーの度合いは著しく減弱した。このことから、E2F3 ファミリーは低酸素誘導性マイトファジーにおいて重要な役割を持つことが示唆された。次に、E2F3 TKO 細胞に E2F3a、E2F3c 及び E2F3d をそれぞれ個別に再発現させたとき、E2F3a や E2F3c を E2F3 TKO 細胞に再発現させた細胞は、E2F3 TKO 細胞と同様に低酸素誘導性マイトファジーの度合いは微弱だった。それに対して、E2F3d を E2F3 TKO 細胞に再発現させた細胞では低酸素誘導性マイトファジーの度合いは、野生型 HeLa 細胞と同程度くらいにまで回復した。

以上のことから、E2F3 ファミリーのなかでも「E2F3d」が特に低酸素誘導性マイトファジーにおいて中心的な役割を担っていると考えられた。

(7) ミトコンドリアの品質維持において E2F3d は重要である

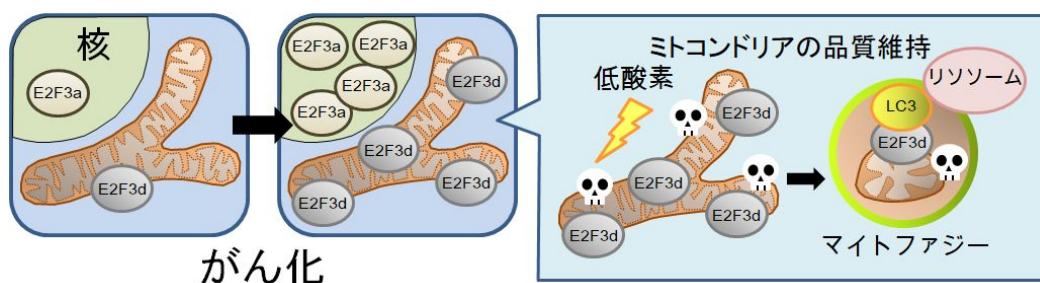
野生型 HeLa 細胞と E2F3 TKO 細胞の細胞内活性酸素量を比較したところ、E2F3 TKO 細胞の方が多くのヒドロキシルラジカルや過酸化水素を細胞内に蓄積していた。このことから、野生型 HeLa 細胞より E2F3 TKO 細胞の方が多くの不良ミトコンドリアを含んでいると考えられた。次に、E2F3 TKO 細胞に E2F3a、E2F3c 及び E2F3d をそれぞれ個別に再発現させたとき、E2F3a や E2F3c を E2F3 TKO 細胞に再発現させた細胞では、E2F3 TKO 細胞とほぼ同程度のヒドロキシルラジカルや過酸化水素が細胞内に蓄積していた。一方、E2F3d を E2F3 TKO 細胞に再発現させた細胞では、ヒドロキシルラジカルや過酸化水素の細胞内蓄積量は野生型 HeLa 細胞と同程度くらいまでに減少した。

以上より、E2F3 ファミリーがミトコンドリアの品質維持に貢献していると考えられるが、特に E2F3d が不良ミトコンドリアを除去することで、ミトコンドリアの品質維持において重要な役割を担っていることが示唆された。

(8) 研究成果のまとめ

本研究では、悪性がん細胞で発現が高くなっている転写因子 E2F3a の新たなアイソフォームである E2F3d を同定した。これまでの E2F ファミリーは核内で転写因子として働いていたが、E2F3d はミトコンドリアに局在する初めての E2F ファミリーメンバーであった。さらに、E2F3d はミトコンドリア外膜に局在し、隔離膜タンパク LC3 と会合することでマイトファジーを誘導する、マイトファジー受容体として働くことが明らかとなった。低酸素状況下などにおいて、がん細胞のミトコンドリアにダメージが加わったとき、E2F3d が不良ミトコンドリアを除去することでミトコンドリアの品質を維持し、がん細胞の生存に対して有利に働いていることが示唆された(下図)。

今回、E2F3a のアイソフォームである E2F3d がミトコンドリアの品質維持をすることによってがん細胞の増大化(悪性化)を助長していることを示唆する結果が得られた。このことから、E2F3 ファミリーを標的とする治療法は「細胞増殖の阻害」や「ミトコンドリアの品質悪化」など、様々な方面から「がんの悪性化」を抑制する手段となりえると考えられる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Miyazaki T., Zhao Z., Ichihara Y., Yoshino D., Imamura T., Sawada K., Hayano S., Kamioka H., Mori S., Hirata H., Araki K., Kawauchi K., Shigemoto K., Tanaka S., Bonewald L. F., Honda H., Shinohara M., Nagao M., Ogata T., Harada I., Sawada Y.	4. 巻 5
2. 論文標題 Mechanical regulation of bone homeostasis through p130Cas-mediated alleviation of NF- B activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaau7802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aau7802	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Araki Keigo, Kawauchi Keiko, Sugimoto Wataru, Tsuda Daisuke, Oda Hiroya, Yoshida Ryosuke, Ohtani Kiyoshi	4. 巻 2
2. 論文標題 Mitochondrial protein E2F3d, a distinctive E2F3 product, mediates hypoxia-induced mitophagy in cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-018-0246-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 荒木 啓吾、大谷 清	4. 巻 91
2. 論文標題 がん細胞におけるE2Fファミリーの新たな役割	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 781 ~ 784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910781	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komori Hideyuki, Goto Yasuko, Kurayoshi Kenta, Ozono Eiko, Iwanaga Ritsuko, Bradford Andrew P., Araki Keigo, Ohtani Kiyoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Differential requirement for dimerization partner DP between E2F-dependent activation of tumor suppressor and growth-related genes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8438
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-26860-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 浦野 諒人、取井 猛流、杉本 渉、荒木 啓吾、川内 敬子
2. 発表標題 恒常的に融合するがん細胞の特性の解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤原悠人、荒木啓吾、大谷清
2. 発表標題 WDR1は転写因子E2F1によるがん抑制遺伝子の活性化に貢献している
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 崎浜優士、荒木啓吾、大谷清
2. 発表標題 DEAD/H box 5はp53依存的にE2F1によるアポトーシス誘導を増強する
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井作仁、荒木啓吾、西谷秀男、大谷清
2. 発表標題 転写因子E2F1のN末端領域に対する新規相互作用因子GTF2H2の機能解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津田大輔、荒木啓吾、大谷清
2. 発表標題 サイクリンD1のCDK活性に依存しない新規機能
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒木啓吾、尾田衡弥、大谷清
2. 発表標題 新しいE2FファミリーメンバーであるE2F3dはミトコンドリアに局在し、マイトファジーを誘導する
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾田衡弥、荒木啓吾、大谷清
2. 発表標題 がん抑制遺伝子発現制御における活性化型E2FのN末端領域の役割
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 津田大輔、荒木啓吾、大谷清
2. 発表標題 サイクリン依存性キナーゼによる制御を外れたE2F1活性抑制機構の解析
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 根岸泰明、荒木啓吾、大谷清
2. 発表標題 転写因子E2F1のN末端領域に対する新規相互作用因子WDR1の機能解析
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 服部拓、荒木啓吾、大谷清
2. 発表標題 アデノウイルスE1Aによる転写因子E2F3の新しい発現制御機構
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Hideyuki Komori、Ritsuko Iwanaga、Andrew P. Bradford、Keigo Araki、Kiyoshi Ohtani	4. 発行年 2019年
2. 出版社 InTech Open Access Publisher	5. 総ページ数 18
3. 書名 Distinct E2F-Mediated Transcriptional Mechanisms in Cell Proliferation, Endoreplication and Apoptosis	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関