

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2010～2013

課題番号：22248030

研究課題名(和文) インスリン受容体基質のユビキチン化を介した成長の新しい制御機構の解明

研究課題名(英文) Novel mechanisms of growth regulation through changes in ubiquitination of insulin receptor substrates

研究代表者

高橋 伸一郎 (Takahashi, Shin-Ichiro)

東京大学・農学生命科学研究科・准教授

研究者番号：00197146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,400,000円、(間接経費) 10,620,000円

研究成果の概要(和文)：インスリン様成長因子(IGF)の成長促進活性は、活性化されたIGF-I受容体キナーゼによってチロシンリン酸化されるインスリン受容体基質(IRS)により仲介される。本研究で我々は、種々の細胞外因子の刺激にตอบสนองしてIRSが複数種のユビキチンリガーゼ(E3: Nedd4など)や脱ユビキチン化酵素(DUB: USP7やUSP9Xなど)と相互作用が変化する結果、IRSのユビキチン化がダイナミックに変動し、この変動を介してIRSの「質」と「量」が調節され、IRSを介したIGFシグナル、これを反映する細胞増殖誘導をはじめとしたインスリン様活性が変化、結果として動物の成長が調節されることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Insulin receptor substrates (IRSs) that are phosphorylated by insulin-like growth factor (IGF)-I receptor tyrosine kinases. Phosphotyrosyl IRSs are recognized by signaling molecules possessing SH2 domains, which mediate various IGF bioactivities. However, we have shown that IRSs are also associated with other proteins by a phosphotyrosine-independent mechanism. These protein complexes contain a number of ubiquitin ligases (E3) and deubiquitinating enzymes (DUBs). Our results indicate that ubiquitination of IRSs which was dynamically regulated by these E3 and DUBs in response to other extracellular factor, plays important roles not only in regulation of their protein levels but also modulation of their tyrosine phosphorylation, leading to control of IGF bioactivities, such as a growth-promoting activity.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学、応用動物科学

キーワード：代謝・内分泌制御 インスリン様成長因子 インスリン受容体基質 ユビキチン化酵素 脱ユビキチン化酵素 細胞内シグナル インスリン様活性

1. 研究開始当初の背景

インスリン様成長因子 (IGF) は、多種多様な細胞の増殖・分化を誘導、細胞死を抑制、タンパク質同化を促進するなどして、動物の正常な発生・発達や成長を可能としている。一般に IGF は単独で作用が弱く、他のホルモンや成長因子などの刺激により生理活性が増強される点が特徴である。これは IGF 活性を特定の組織で適切な時期に適当な強度で発揮するための仕組みと考えられ、IGF の生理的意義を明らかにするためには、この増強機構を解明する必要がある。

一般に、IGF は細胞膜上の特異的受容体に結合後、受容体に内蔵されるチロシンキナーゼを活性化し、これがインスリン受容体基質 (IRS) をチロシンリン酸化する。これを引き金として PI 3-kinase 経路など下流のシグナル伝達系の活性化が起こり、広範な生理活性を発現する。したがって、IGF 活性の増強には、このシグナル伝達系のいずれかの段階で他の因子のシグナルとのクロストークが起こるといふメカニズムが想定されるが、この機構の解明は著しく立ち遅れている。

我々は、ラット甲状腺由来正常細胞 FRTL-5 を甲状腺刺激ホルモン (TSH) で長時間前処理後 IGF 処理すると、cAMP 経路の長時間活性化 (以降、cAMP 刺激と表記) を介して IGF 依存性 IRS のチロシンリン酸化が増強され、その結果 IGF による細胞増殖が増強されることを見出した。トロピックホルモンと IGF は協働して内分泌細胞の増殖や分化、その機能を制御することが広く知られているので、この細胞系をモデルとして、他の因子による IRS の IGF 依存性チロシンリン酸化の増強機構について検討を進めた。その結果、① IRS の分子質量は 180kDa であるにも関わらず、細胞抽出液中の非変性状態の IRS は他のタンパク質 (IRSAP) と複合体を形成し、700kDa 以上の分子質量を示した。② cAMP 処理した甲状腺細胞より IRS-2 を免疫沈降後、この IRS を IGF-I 受容体で *in vitro* チロシンリン酸化反応を行ったところ、細胞系と同様にチロシンリン酸化が増加し、更に IRS 免疫沈降物を高塩濃度の緩衝液で洗浄するなどして IRS と相互作用するタンパク質を除去後 *in vitro* チロシンリン酸化反応を行うと、この変動が観察されなくなった。他の結果も併せると、cAMP 処理に反応して IRS と IRSAP の相互作用が増加し、この IRSAP が IGF 依存性のチロシンリン酸化の増強を引き起こしていると考えられた。

そこで、種々の細胞から IRS と複合体を形成するタンパク質を、yeast two-hybrid screening 及び IRS の共免疫沈降物のプロテオミクス解析などで同定を進めた。同定されたタンパク質群の中に、複数種のユビキチン化酵素 (E3) や脱ユビキチン化酵素 (DUB)

が含まれていた。タンパク質のユビキチン化は、E3 と DUB のバランスで調節されているが、E3 に関する研究が中心に進められ、DUB の解析は遅れている。一方最近になり、タンパク質のユビキチン化修飾は、プロテアソームによる分解ばかりでなく (「量」の調節)、標的タンパク質の細胞内局在部位や機能修飾 (「質」の調節) にも関係していることが明らかになりつつある。

他の結果も併せ、これまでの研究成果は、『細胞外因子の刺激に反応して IRS が複数の E3 や DUB と相互作用することにより、IRS のユビキチン化がダイナミックに変動する。この変動を介して IRS の「質」と「量」が調節され、IRS を介した IGF 生理活性が変化、これを反映して動物の成長が調節されている』という全く新しい成長制御機構の存在の可能性を強く示していた。

2. 研究の目的

そこで本研究では、IRS と相互作用する E3 と DUB による IRS のユビキチン化の制御機構を解明、ユビキチン化された IRS が IGF の成長促進活性の発現に果たす役割を明らかにすることを目的としている。更に、細胞・生体の置かれた状況に反応して、IGF/インスリンの生理活性 (インスリン様活性) が修飾される際に、IRS のユビキチン化を介した機構が稼働している可能性を検討することとした。

本研究の成果は、IRS のユビキチン化によってインスリン様活性が調節される新しい分子メカニズムを明らかにすると同時に、インスリン様活性の変動が原因で発症する疾病 (成長異常、癌、糖尿病など) や老化に対する薬剤や治療法の開発などの基盤構築に利用されると考えられた。

3. 研究の方法

(1) 種々の培養細胞を、インスリン様活性を修飾するような培養条件で培養、あるいは細胞外因子で処理し、IRS に相互作用する IRSAP を同定する。

(2) 同定した IRSAP の中から、IRS のユビキチン化を調節している可能性がある分子、IRS のユビキチン化修飾を介してインスリン様活性を調節している可能性のある分子を選択し、これらが IRS のユビキチン化、IRS の量、IRS の IGF/インスリン依存性チロシンリン酸化、インスリン様活性などに及ぼす影響を解析する。

(3) インスリン様活性を修飾するような培養条件あるいは細胞外因子で処理した IGF/インスリン標的細胞において、これらの IRSAP がインスリン様活性 (特に成長促進活性) の調節に果たす役割を明らかにする。

4. 研究成果

(1) IRS のユビキチン化を調節する IRSAP の同定

種々の細胞から IRSAP の同定を進めたところ、IRSAP には、①IRS の細胞内局在を決めるタンパク質、②IRS のチロシンリン酸化あるいはそれ以降のシグナルを修飾するタンパク質、③酵素活性などを有し IRS と相互作用することによりインスリン様活性発現を仲介する新規シグナルタンパク質、④IRS の品質や寿命を管理するタンパク質などが存在することが明らかとなった。

IRS のユビキチン化修飾とその生理的意義については、既に IRS が Mdm2 や Cbl-b といった種々の E3 によってポリユビキチン化され、プロテアソームで分解されることが報告されている。一方、本研究で我々は、E3 の一つである Nedd4 が IRS に相互作用することを見出した。更に今回、IRS が複数種の脱ユビキチン化酵素 (USP7/9X/15/25 など) と相互作用することを新たに発見した。

(2) IRS の「量」を制御する機構

①USP7

先に述べたように、これまでに IRS が複数の E3 によってユビキチン化されるとプロテアソームで分解され、IGF/インスリン応答性が低下することが報告されているが、IRS の脱ユビキチン化制御については全く解析が行われていない。そこで、同定された DUB の中で IRS と特に強い相互作用が観察された USP7 に着目し、USP7 が IRS のユビキチン化、IGF/インスリン応答性の調節に果たす役割の解明を進めた。

まず、ヒト乳癌細胞 MCF-7 に USP7 を発現させ、共免疫沈降法により IRS の 2 つの分子種である IRS-1/2 との相互作用を検討した。その結果、IRS-2 とのみ相互作用が検出された。また、ラット肝癌細胞 H4-IIE において、内在性の IRS-1/2 と USP7 との相互作用を共免疫沈降法で調べたところ、IRS-2 との相互作用が強く観察され、これらの結果から、USP7 は IRS-2 と高い親和性で相互作用すると考えられた。

ユビキチン化された IRS は一般にプロテアソームを介して分解されることが知られているので、USP7 が IRS-2 の分解に及ぼす影響を解析した。USP7 を HEK293 細胞に過剰発現したところ、対照細胞に比べて IRS-2 量が増加したのに対し、RNAi 法によって内在性の USP7 を発現抑制した H4-IIE 細胞では、IRS-2 量が減少した。更に、USP7 優性阻害変異体を過剰発現した HEK293 細胞では、IRS-2 量の減少が観察された。また、プロテアソーム阻害剤 MG132 の処理によりこの減少は抑制され、ユビキチン化 IRS-2 の蓄積が認められた。これらの結果を併せ、USP7 は IRS-2 を脱ユビキチン化し、IRS-2 のユビキチン-プロテアソーム系による分解を抑制していると結論した。

次に、IRS-2 と USP7 の相互作用を変動させる細胞外因子を探索した。その結果、MCF-7 細胞を IGF-I で、H4-IIE 細胞をインスリンで短時間処理した際に、USP7 が IRS-2 から解離

し、その後速やかに IRS-2 が分解されることが明らかとなった。この機構を介して、IGF/インスリン刺激に応答して IRS-2 がユビキチン-プロテアソーム系により分解され、インスリン様シグナルが減弱する、いわゆる脱感作が起こることがわかった。

続いて、IGF/インスリン刺激に応答して USP7 が IRS-2 から解離する機構を検討した。その結果、IRS-2 と USP7 の解離には、IGF/インスリン刺激に応答して起こる PI 3-kinase 経路の活性化を介した IRS-2 のセリン/スレオニンリン酸化が重要であることが明らかとなった。

②他の DUB

まず、IRS と USP9X の相互作用が確認されたヒト前立腺がん細胞 PC3 の内在性 USP9X を発現抑制し、IGF-I で刺激後、IGF シグナルと細胞増殖能を解析した。その結果、USP9X の発現抑制により IRS-2 のタンパク質レベルが低下し、IRS-2 の IGF 刺激依存的なチロシンリン酸化も減少することが明らかとなった。この際、IGF 依存性 DNA 合成も抑制された。これらの結果は、USP9X が IRS-2 を脱ユビキチン化することにより分解を抑制し、IGF シグナルや生理活性を維持する役割を果たしていることを示しており、成長期の細胞増殖やがん細胞の異常増殖などの一因と考えられた。

(3) IRS の「質」を制御する機構

①Nedd4

cAMP 処理した FRTL-5 細胞の抽出液より IRS-2 と共沈降するタンパク質をプロテオミクス解析によって同定したところ、E3 の一つである Nedd4 やシャペロン分子 HSP90 など、複数種のタンパク質が IRS-2 と相互作用することが明らかとなった。Nedd4 はアダプター分子 Grb10 を介して IGF-I 受容体と相互作用することが報告されているので、cAMP 処理に応じた Nedd4 と IGF-I 受容体、Nedd4 と IRS-2 の相互作用について調べた。その結果、Nedd4 と IGF-I 受容体の相互作用は cAMP 処理の有無に関わらず観察されたが、IRS-2 との相互作用は cAMP 処理により増加した。これらの結果は、cAMP 処理に応答して Nedd4 が IRS-2 を IGF-I 受容体にリクルートし、IRS-2 のチロシンリン酸化を増強する可能性を強く示している。

そこで、cAMP 処理した FRTL-5 細胞の Nedd4 を発現抑制したところ、IGF-I 依存性 IRS-2 のチロシンリン酸化とこれに続く DNA 合成が抑制されることがわかった。更に、HEK293 細胞や培養肝細胞について Nedd4 を発現抑制あるいは過剰発現すると、IGF-I やインスリンの刺激に応答した IRS-2 のチロシンリン酸化が抑制あるいは増強されることも明らかとなった。

続いて、IRS-2 のユビキチン化について検討を加えた。組み換え Nedd4 を用いた *in*

in vitro アッセイや、Nedd4 を過剰発現した HEK293 細胞での IRS-2 のユビキチン化の解析の結果、Nedd4 は IRS-2 をモノユビキチン化することが明らかとなった。この際、HEK293 細胞に不活性型 Nedd4 を過剰発現すると IGF-I 依存的な IRS-2 のチロシンリン酸化の増強が観察されなくなることから、Nedd4 のユビキチンリガーゼ活性が IGF シグナルの増強に必要であることが示された。更に、IRS-2 とユビキチンの融合タンパク質を HEK293 細胞に発現しても、IGF-I 刺激に応答した IRS-2-ユビキチン融合タンパク質のチロシンリン酸化の増強が観察された。

以上の結果を併せ、Nedd4 は IRS-2 をモノユビキチン化し、これを介して IGF-I 受容体/インスリン受容体による IRS-2 のチロシンリン酸化が増強、インスリン様活性が強められると結論した。

最後に、*in vivo* レベルでの Nedd4 の生理的意義を検討するために、Nedd4 を過剰発現したゼブラフィッシュを作成した。その結果、このゼブラフィッシュの発生および成長が促進され、Nedd4 がユビキチン化修飾を介して IRS の「質」を調節し、IRS を介した IGF シグナルの増強、ひいては成長促進を引き起こすことを *in vivo* モデルで示すことができた。

② IRS の細胞内局在とチロシンリン酸化のされやすさ

Nedd4 でモノユビキチン化された IRS は、なぜ IGF-I 受容体/インスリン受容体チロシンキナーゼによりチロシンリン酸化されやすくなるのであろうか？

この疑問を解決するため、我々は Nedd4 でユビキチン化された IRS の細胞内局在を調べた。その結果、Nedd4 を高発現した細胞では、IRS が IGF-I 受容体が存在する細胞膜画分に移行することがわかった。

そこで、通常培養条件下における IRS の細胞内存在部位を調べることにした。今回我々は、IRSAP の網羅的解析により、IRS-1 がクラスリン被覆小胞のアダプター分子である adaptor protein (AP)-1A 複合体のサブユニット、 μ 1A と相互作用することを発見した。この複合体はクラスリン被覆小胞で運搬される積荷タンパク質と直接結合して、エンドソームとトランスゴルジ網の間の輸送を担っていると考えられている。

まず、内在性 IRS-1 が発現しており、IGF 刺激によって細胞増殖が誘導される L6 筋芽細胞を用いて、IRS-1 が μ 1A を介して AP-1A 複合体と相互作用することを確認した。AP-1A 複合体はチロシン残基を含む 4 アミノ酸残基からなるモチーフ (YXX ϕ モチーフ) を認識することが明らかにされているが、IRS-1 はこのモチーフを複数有していた。そこで、IRS-1 のチロシン残基をアラニン残基に置換し、 μ 1A との結合に必要なモチーフを調べた結果、IRS-1 の中央領域に存在する 3

ヶ所の YXX ϕ モチーフが μ 1A 結合部位として機能していることを見出した。次に、RNAi 法により AP-1A 複合体を発現抑制したところ、細胞内小胞画分に存在する IRS-1 量が減少し、AP-1A 複合体が IRS-1 の小胞画分への配置に重要な役割を果たしていることが示唆された。続いて、GFP を融合した IRS-1 を細胞内に発現させ、免疫蛍光染色と生細胞イメージングによって IRS-1 の細胞内配置を調べた結果、野生型 IRS-1 は後期エンドソームマーカーである cation-independent-mannose 6-phosphate receptor (CI-MPR) 陽性エンドソームから CI-MPR 陰性の小胞へ輸送されたのに対し、AP-1A 複合体の結合部位のチロシン残基をアラニン残基に置換した IRS-1 変異体 (IRS-1 Δ AP) は、CI-MPR 陽性エンドソームへの輸送が阻害されて後期エンドソームに蓄積した。以上より、IRS-1 は AP-1A 複合体と相互作用して後期エンドソームから周辺の小胞へ輸送されることがわかった。

続いて、AP-1A 複合体を発現抑制した L6 筋芽細胞について、DNA 合成量を測定した。その結果、対照細胞と比較して IGF-I 依存的な DNA 合成が抑制された。更に、IRS-1 Δ AP 変異体を発現する細胞を用いた解析の結果、IRS-1 と AP-1A 複合体の相互作用を阻害すると、IGF-I 依存的な IRS-1 のチロシンリン酸化および PI 3-kinase 経路の抑制を反映して、IGF-I で誘導される細胞増殖が抑制された。以上の結果から、AP-1A 複合体によって IRS-1 が細胞内小胞へ輸送されることが、IGF による細胞増殖誘導に必要であることが明らかとなった。

一連の結果は、IRS は通常エンドソーム画分などに留まっているが、他の細胞外因子により Nedd4 と会合して IRS がモノユビキチン化されると、IGF-I 受容体の存在する画分に移行し、ここで IGF-I 受容体にチロシンリン酸化され、細胞増殖を誘導していることがわかった。このように IRS のユビキチン化が、IRS の「質」を調節することがはじめて明らかとなった。

(6) 今後の展望

本研究の成果により、当初の目的である、『細胞外因子の刺激に応答して IRS が USP7/9X や Nedd4 と相互作用することにより、IRS のユビキチン化がダイナミックに変動する。この変動を介して IRS の「量」と「質」が調節され、IRS を介したインスリン様シグナルが変化、これを反映して動物の成長が調節されている』を証明することができた。

更に本研究を推進する過程で、IRS は、IRS の分子内修飾を引き起こす多くの酵素や活性発現を仲介する多くのタンパク質と相互作用をしており、これらがインスリン様活性の修飾や発現を引き起こすことも明らかにすることができた。

これらの制御機構 (特に IRS と IRSAP の相互作用) に異常を来し、IRS を介したインス

リン様シグナルが過剰となると、過成長やがんが、著しく抑制されると、成長遅滞、糖尿病、脳神経疾患、動脈硬化、骨粗鬆症などを引き起こされる可能性がある。したがって、IRS と IRSAP の相互作用を調節する手法の開発は、これらの疾患を治療する方法の開発に直結すると期待している。

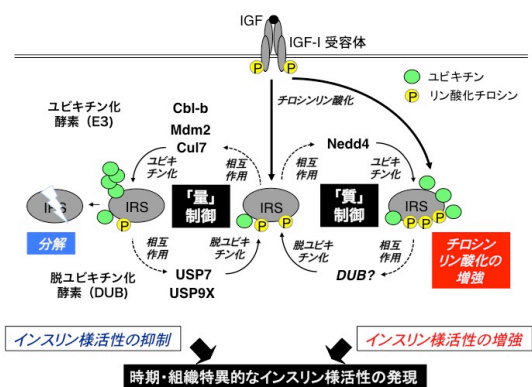


図 IGFシグナル・活性は、IRSがどのユビキチン化酵素(E3)や脱ユビキチン化酵素(DUB)と相互作用するかによって、ダイナミックに調節されている

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 17 件)

- ①高橋伸一郎、伯野史彦、亀井宏泰、Leonard Girnita、Ignacio Torres-Aleman、東祐輔、福嶋俊明、柴野卓志、尾添淳文、山中大介 2013 解説:インスリン様活性と高齢化社会で克服すべき疾病 化学と生物 51: 389-399. URL:http://www.jsbba.or.jp/pub/journal_kasei/ 査読有り
- ②Girnita L, Worrall C, Takahashi S-I, Seregard S, Girnita A. 2013 Something old, something new and something borrowed; emerging paradigm of insulin-like growth factor type 1 receptor (IGF-1R) signaling regulation. Cell. Mol. Life Sci. doi: 10.1007/s00018-013-1514-y 査読有り
- ③Ozoe A, Sone M, Fukushima T, Kataoka N, Arai T, Chida K, Asano T, Hakuno F, Takahashi S-I. 2013 Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) Forms a Ribonucleoprotein Complex Associated with Polysomes. FEBS Lett. 587(15):2319-24. doi: 10.1016/j.febslet.2013.05.066. 査読有り
- ④Yoneyama Y, Matsuo M, Take K, Kabuta T, Chida K, Hakuno F, Takahashi S-I. 2013 AP-1 complex regulates endosomal localization of insulin receptor substrate-1 required for insulin-like growth factor-I-dependent DNA synthesis. Mol. Cell Biol. 33(10):1991-2003. doi: 10.1128/MCB.01394-12. 査読有り

- ⑤Yoshihara H, Fukushima T, Hakuno F, Saeki Y, Tanaka K, Ito A, Yoshida M, Iemura S, Natsume T, Asano T, Chida K, Girnita L, Takahashi S-I. 2012 Insulin/insulin-like growth factor (IGF) stimulation abrogates an association between a deubiquitinating enzyme USP7 and insulin receptor substrates (IRSs) followed by proteasomal degradation of IRSs. Biochem. Biophys. Res. Commun. 423: 122-127. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.05.093. 査読有り
- ⑥Hakuno F, Yamauchi Y, Kaneko G, Yoneyama Y, Nakae J, Chida K, Kadowaki T, Yamanouchi K, Nishihara M, Takahashi S-I. 2011 Constitutive Expression of Insulin Receptor Substrate (IRS)-1 Inhibits Myogenic Differentiation through Nuclear Exclusion of Foxo1 in L6 Myoblasts. PLoS ONE 6 (10): e25655. doi: 10.1371/journal.pone.0025655. 査読有り

- ⑦Fukushima T, Okajima H, Yamanaka D, Ariga-Nedachi M, Nagata S, Ito A, Yoshida M, Asano T, Minami S, Chida K, Hakuno F, Takahashi S-I. 2011 HSP90 interacting with IRS-2 is involved in cAMP-dependent potentiation of IGF-I signals in FRTL-5 cells. Mol Cell Endocrinol 344: 81-89. doi: 10.1016/j.mce.2011.06.029. 査読有り
- ⑧Fukushima T, Arai T, Ariga M, Okajima H, Ooi Y, Iijima Y, Sone M, Cho Y, Ando Y, Kasahara K, Ozoe A, Yoshihara H, Chida K, Okada S, Kopchick JJ, Hakuno F, Takahashi S-I. 2011 Insulin receptor substrates form high-molecular-mass complexes that modulate their availability to insulin/insulin-like growth factor-I receptor tyrosine kinases. Biochem Biophys Res Commun 404: 767-773. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.12.045. 査読有り

[学会発表] (計 41 件)

- ①Shin-Ichiro Takahashi. Regulation of intracellular localization of insulin receptor substrate (IRS) proteins and insulin-like activities. Obesity, Diabetes and Cancer: the roles of insulin and insulin-like growth factors. 4th October, 2013 (Taormina, Italy) (Invited lecture)
- ②Hidehito Yoshihara, Toshikai Fukushima, Furuta Haruka, Fumihiko Hakuno, Yasushi Saeki, Keiji Tanaka, Akihiro Ito, Shunichiro Iemura, Tooru Natsume, Shin-Ichiro Takahashi. A deubiquitinating enzyme, USP7, is

associated with insulin receptor substrate (IRS)-2 forming a negative feedback loop in insulin/IGF signaling. EMBO Conference "Ubiquitin and ubiquitin-like proteins: from structure to function. 1st-5th October, 2013 (Riva del Garda, Italy) (Poster presentation)

- ③高橋伸一郎 物質代謝制御におけるインスリン様成長因子とインスリンの連携:低タンパク質栄養状態に応答したタンパク質代謝と糖代謝の内分泌制御 シンポジウム「栄養と内分泌・代謝」第86回日本内分泌学会学術総会 2013年4月27日(仙台)(招待講演)
- ④Toshiaki Fukushima, Hidehito Yoshihara, Fumihiko Hakuno, Yasushi Saeki, Keiji Tanaka, Akihiro Ito, Minoru Yoshida, Kazuhiro Chida, Hideyuki Sakoda, Tomoichiro Asano, and Shin-Ichiro Takahashi. Ubiquitin ligase Nedd4 interacts with insulin receptor substrate (IRS)-2 in response to humoral/nutritional stimuli, thereby enhancing IRS-2-mediated IGF/insulin signals through a novel mechanism. The 6th International Congress of the GRS-IGF Society. 20th October, 2012 (Munich, Germany) (Poster presentation: poster award winner)
- ⑤Yosuke Yoneyama, Satoshi Yoshinaga, Masao Matsuo, Kazumi Take, Tomohiro Kabuta, Kazuhiro Chida, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi. AP-1 complex regulates intracellular localization of insulin receptor substrate-1 required for insulin-like growth factor-I-dependent proliferation. The 6th International Congress of the GRS-IGF Society. October 18th, 2012 (Munich, Germany) (Oral presentation)
- ⑥福嶋俊明, 吉原英人, 伯野史彦, 佐伯泰, 田中啓二, 伊藤昭博, 中津祐介, 鎌田英明, 高橋伸一郎, 浅野知一郎 肝細胞において Nedd4 はインスリン受容体基質 (IRS)-2 のユビキチン化を介してインスリンシグナルを増強する 第84回日本生化学会大会 2011年9月23日(京都)(口頭発表、ポスター発表)
- ⑦高橋伸一郎 インスリン様成長因子とインスリンの単独プレイと連携プレイ 第29回内分泌サマーセミナー 2011年7月7日(東北大学、仙台)(招待講演)
- ⑧Toshiaki Fukushima, Hidehito Yoshihara, Fumihiko Hakuno, Yasushi Saeki, Keiji Tanaka, Kazuhiro Chida, Tomoichiro Asano, Shin-Ichiro Takahashi. Ubiquitin ligase Nedd4 recruits insulin receptor substrate (IRS)-2 to membrane fractions, enhancing IRS-2-mediated

signals followed by mitogenic bioactivity of insulin-like growth factors (IGFs). Gordon Research Conference "Insulin-like Growth Factors in Physiology & Disease" 1st March 1, 2011 (Ventura CA, USA) (oral presentation)

〔図書〕(計1件)

- ①高橋伸一郎 2013「農学入門」第三部10章「農学と動物科学:巨大な細胞社会を統御する仕組みを知り利用する」pp. 249-279. 養賢堂

〔産業財産権〕

- 出願状況(計0件)
○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

生体の生命維持に必要な細胞内シグナルのクロストークを科学する
<http://endo.ar.a.u-tokyo.ac.jp/index0.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 伸一郎 (Takahashi, Shin-Ichiro)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授
研究者番号: 00197146

(2) 研究分担者

伯野 史彦 (Hakuno, Fumihiko)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・助教
研究者番号: 30282700

西原 真杉 (Nishihara, Masugi)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授
研究者番号: 90145673

伊藤 昭博 (Ito, Akihiro)
独立行政法人理化学研究所・吉田化学遺伝学研究室・専任研究員
研究者番号: 40391859

佐伯 泰 (Yasushi, Saeki)
公益財団法人東京都医学総合研究所・生体分子先端研究分野・主席研究員
研究者番号: 80462779

(3) 連携研究者

なし