

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 4 月 17 日現在

機関番号：44411

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22580152

研究課題名（和文） 低酸素誘導因子の発現を亢進する調節因子の機能解析と機能阻害評価系の構築

研究課題名（英文） Study on hypoxia-inducible factor and its regulatory factor

研究代表者

中野 長久 (YOSHIHISA NAKANO)

大阪女子短期大学・その他部局等・その他

研究者番号：20081581

研究成果の概要（和文）：低酸素誘導因子（hypoxia-inducible factor, HIF）は、がん細胞の生育環境である低酸素に応答して発現し、低酸素応答遺伝子の転写を活性化する。HIF を構成する α サブユニット（HIF-2 α ）は酸素存在下では分解されるので HIF 発現の律速因子である。本研究では、KLHL20 が HIF-2 α の発現を亢進させる分子機構と HIF-2 α が常酸素下で女性ホルモンの受容体の発現を調節する分子機構を解明し、これらの結果に基づき、低酸素応答を測定するバイオアッセイ系をがん細胞で樹立し、食品成分の抗低酸素応答活性を評価した。

研究成果の概要（英文）：Hypoxia is a key factor in tumorigenesis. Hypoxia induces the expression of hypoxia-inducible factor (HIF), which is a transcriptional factor for hypoxia-responsive genes. HIF is a heterodimeric protein composed of HIF- α and HIF- β . The α subunit (HIF-2 α) is limiting factor for HIF expression because HIF-2 α is stably expressed in hypoxia, but not in normoxia. In the present study, we demonstrate that KLHL20 enhances the expression of HIF-2 α and that HIF-2 α down-regulates the expression of estrogen receptor α in normoxia. Based on these results, we constructed a cell-based bioassay system for hypoxic response and determined anti-hypoxic activity of food components.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：低酸素、がん、低酸素誘導因子、機能性食品成分

1. 研究開始当初の背景

高齢化の進む日本を含む先進国においても未だに死亡率の主要な原因は悪性腫瘍（がん）であり、その割合は上昇し続けている。がんは生活習慣病のひとつであり、食習慣によってがんの発症や進行は調節される。乳が

んを含む多くの固形がんでは、酸素を供給するための血管をがん細胞内へ新生する速度よりもがん細胞の増殖速度が速く、しかもがん細胞で構築される血管構造が異常なため、十分量の酸素が供給されないので、がん細胞の生育環境は低酸素となる。低酸素環境下で

生育するがん細胞の生物的特性は、がんの進行やがんの化学療法に対する耐性を促進するので、日常摂取する食品成分でがんを予防するためには、がんの特殊な生育環境（低酸素環境）での生物学的特性を理解する必要がある。がんは低酸素応答の主要な調節因子である低酸素誘導因子（hypoxia-inducible factor, HIF）を発現し、HIFを介して低酸素環境に適応するために必要とされる低酸素応答遺伝子の転写を活性化する。HIFは α サブユニット（HIF- α ）と β サブユニット（HIF- β ）のヘテロダイマーとして構成される。HIF- α には酸素存在下でプロリン水酸化酵素によってヒドロキシプロリンに変換されるプロリンが2カ所存在する。ヒドロキシプロリン化されたHIF- α はユビキチン化を受けてプロテアソームによって分解される。一方、低酸素下ではプロリン水酸化酵素が機能できず、HIF- α は安定に発現して核内へと移行し、HIF- β とヘテロダイマーを形成して、低酸素応答配列（HRE）に結合し、低酸素応答遺伝子の転写を活性化する。それゆえにHIF- α が低酸素応答系の律速因子であり、HIF- α の発現を調節するタンパク質は低酸素応答系を制御することができる。これまでにHIF- α の発現の抑制系である酸素依存的なプロテアソームによる分解に関与する因子が同定され、それらの機能解析が国内外を問わず行われてきた。最近ではPowis博士ら（米国、MD Anderson Cancer Center）、Semenza博士ら（米国、The Johns Hopkins University School of Medicine）、芝崎博士ら（東京都臨床医学総合研究所）がそれぞれ酸素非依存的な分解に関与する因子としてHAF、RACK1、Int6を見つけ、それらの機能性が注目されている。抑制系とは逆にHIF- α の発現の亢進に関わる因子（安定化促進因子など）はまだ見つかっていないので、HIF- α の発現亢進因子の同定とその機能を分子レベルで解明することはHIFの発現調節系、つまり低酸素応答系の新規の概念を打ち立てることになる。一方、常酸素下で分解されるHIF- α は単に分解されるだけなのか、あるいはその分解は意味のあることなのかについての議論は全くされていない。従って、HIF- α の発現調節系を解明する上で、常酸素下におけるHIF- α の役割を知ることは重要な課題であるにも関わらず、これまでは単に分解される因子として理解されてきた。

2. 研究の目的

がん細胞の生物的特性は、がんの進行やがんの化学療法に対する耐性を促進する。よって日常摂取する食品成分で生活習慣病のがんを予防するためには、がんの特殊な生育環境（低酸素環境）での生物学的特性を理解する必要がある。その鍵を握る因子として低酸

素応答系の主要な調節因子であるHIF- α のがん細胞内での発現調節系の解明が必須である。HIF- α の発現は酸素依存的および酸素非依存的な分解系による調節だけを受けていると考えられているが、HIF- α の発現を亢進させる系の存在は不明である。またHIF- α には2つのホモログが存在し、急性の低酸素応答にはHIF-1 α 、慢性の低酸素応答にはHIF-2 α が対応する。さらにそれぞれのHIF- α は発現する組織が異なる。従ってそれぞれのHIF- α の発現は時空間的に異なり、重複した機能はないと考えられている。しかしHIF- α の機能あるいは発現調節系に関しては最初に発見されたHIF-1 α について主に研究がされ、HIF-2 α はHIF-1 α と同様であると見なされているので、これまでHIF-2 α に関する研究は進んでいない。そこでHIF-2 α に特異的に結合するタンパク質はHIF-2 α の機能を調節する、あるいはHIF-2 α の発現を調節する因子であるとの仮説を立て、HIF-2 α 結合タンパク質としてKLHL20を同定した。さらにHIF-2 α は常酸素下でも発現していることから、何らかの役割を持つと仮説を立てた。本研究では、KLHL20のHIF-2 α における役割と常酸素下でのHIF-2 α の役割を明らかにすることを目的とする。さらにこれらの結果に基づいて、低酸素応答系を評価するバイオアッセイ系を培養細胞で構築し、食品成分から抗低酸素応答物質を探索することも目的とする。

3. 研究の方法

本研究計画では、以下の課題に取り組む：

- (1) KLHL20のHIF-2 α における役割、(2) 常酸素下でのHIF-2 α の役割、(3) 低酸素応答系を評価するバイオアッセイ系の培養細胞での構築と食品成分からの抗低酸素応答物質の探索
- 各課題における実験方法を以下に記載する。

- (1) KLHL20のHIF-2 α における役割
 - ① 細胞培養法：HeLa S3細胞と786-O細胞は、37°C、5% CO₂/95% air、100%湿度の条件下で培養した。低酸素暴露は1% O₂条件とした。
 - ② 酵母Two-hybrid法：HIF-2 α においてHIF-1 α とホモロジーの低い領域に対する組み換えタンパク質HIF-2 α (581-823)を酵母で発現させ、相互作用するタンパク質を探索した。
 - ③ HIF-2 α (418-788)アフィニティ樹脂の作製：ODDドメインの一部とN-TAD、及び機能未知領域の一部の領域を含むHIF-2 α (418-788)の組換えタンパク質をHisタグ融合型の組み換えタンパク質として大腸菌で発現させ、精製した。HIF-2 α (418-788)-HisをNi-Sepharose 6 Fast Flowに結合させ、HIF-2 α (418-788)アフィニティ樹脂を作製した。

- ④ HIF-2 α 結合タンパク質の調製：786-O細胞の破碎液をHIF-2 α (418-788)アフィニティ樹脂またはコントロール樹脂(Ni-Sepharose 6 Fast Flow)と混合し、HIF-2 α (418-788)アフィニティ樹脂に特異的に結合したタンパク質を樹脂から溶出し、上清を回収した。上清をTCA沈殿法に供してタンパク質を濃縮し、SDS-PAGEで解析した。
- ⑤ 質量分析器による解析：SDS-PAGE後、ゲルを銀染色法で染色した。HIF-2 α (418-788)に特異的に結合しているタンパク質に相当するバンドを切り抜き、LC-MS/MS解析用サンプル処理を行い、ハイブリッド型リニアイオントラップTOF-MSで解析した。得られたデータはMASCOTで解析した。
- ⑥ 培養細胞Two-hybrid法：酵母 Two-hybridスクリーニングで得られた候補タンパク質(COPS6, CTGLF1, KLHL20)をHIF-2 α と培養細胞で共発現させた。この際、結合の指標を測定するルシフェラーゼレポーターベクターを同時にトランスフェクションして、ルシフェラーゼ活性を測定した。
- ⑦ 細胞分画法：FLAG融合型KLHL20をHeLa S3細胞で発現させた。細胞はホモジナイザーで破碎後、遠心分離法により分画した。各画分のタンパク質を電気泳動し、抗FLAG抗体を使ってウエスタンブロット法により解析した。
- ⑧ トランスフェクション法：KLHL20とHIF-2 α をコードするプラスミドをHeLa S3細胞にトランスフェクションし、それぞれの組み換えタンパク質の発現レベルをウエスタンブロットにより解析した。
- ⑨ レポーターアッセイ：HREを組み込んだルシフェラーゼレポーターベクターであるpGL3-3xEpoHRE-TATA-LucをHIF-2 α (HIF-2 α WT)またはHIF-2 α 変異体(HIF-2 α DM, HIF-2 α Δ N-TAD, HIF-2 α Δ -C-TAD)とKLHL20をコードするプラスミドと同時にトランスフェクションし、ルシフェラーゼ活性を測定した。
- ⑩ siRNAトランスフェクション：HeLa S3細胞または786-O細胞にKLHL20 siRNAをトランスフェクションし、HIF-2 α の発現レベルを解析した。またHIF-2 α を介した転写活性を測定するために、786-O細胞にKLHL siRNAをトランスフェクションし、さらにHREを組み込んだレポーターベクターをトランスフェクションして、ルシフェラーゼ活性を測定した。
- (2) 常酸素下でのHIF-2 α の役割
- ① 細胞培養：MCF-7細胞とSK-BR-3細胞は、37°C、5% CO₂/95% air、100%湿度の条件下で培養した。低酸素暴露は1% O₂条件とした。
- ② ウエスタンブロット：MCF-7細胞を低酸素に暴露し、経時的にサンプリングした。細胞破碎液をSDS-PAGEに供し、抗HIF-1 α 抗体、抗HIF-2 α 抗体、そして抗ER α 抗体を用いてウエスタンブロット法によって解析した。また組み換えタンパク質としてHIF-2 α WTまたはHIF-2 α DM、あるいは組み換えタンパク質としてHIF-2 α WTとpVHLをMCF-7細胞で発現させた。
- ③ siRNAトランスフェクション：HIF-1 α siRNAまたはHIF-2 α siRNAをMCF7-細胞またはSK-BR-3細胞にトランスフェクションした細胞破碎液をウエスタンブロットで解析した。またHIF-1 α siRNAまたはHIF-2 α siRNAをトランスフェクション後に、ER α 発現ベクターをさらにトランスフェクションした細胞破碎液を調製し、ウエスタンブロットで解析した。
- ④ レポーターアッセイ：MCF-7細胞にHIF-2 α siRNAをトランスフェクション後、エストロゲン応答配列(ERE)を組み込んだレポーターベクターをさらにトランスフェクションし、ルシフェラーゼ活性を測定した。一方、SK-BR-3細胞ではさらにER α 発現ベクターをトランスフェクションしてルシフェラーゼ活性を測定した。
- ⑤ 半定量的RT-PCR法：MCF-7細胞にHIF-2 α siRNAをトランスフェクション後、エストロゲン存在下または非存在下で細胞を培養した。RNAを抽出後、cDNAを合成し、ER応答遺伝子(pS2, c-FOS)に特異的なプライマーを使ってPCRした。
- ⑥ 免疫沈降法：ER α とFLAG-HIF-2 α を高発現させたMCF-7細胞破碎液を調製した。抗ER α 抗体で免疫沈降したタンパク質をSDD-PAGEに供し、FLAG-HIF-2 α レベルを抗FLAG抗体で解析した。
- ⑦ 培養細胞Two-hybrid法：HIF-2 α 変異体とER α の発現ベクターまたはHIF-2 α とER α 変異体の発現ベクターをレポーターベクターとともにSK-BR-3細胞にトランスフェクションし、ルシフェラーゼ活性を測定した。
- ⑧ GSTプルダウン法：GST融合型HIF-2 α DM(396-823)とHisタグ融合型ER α のEドメインを組換えタンパク質として大腸菌で発現させ、精製した。これらのタンパク質を混合し、GSH Sepharoseと反応させた。

- (3) 低酸素応答性を評価するバイオアッセイ系の培養細胞での構築と食品成分からの抗低酸素応答物質の探索
- ① HRE安定発現株の単離：HeLa S3細胞にHREを組み込んだレポーターベクターをトランスフェクションし、薬剤耐性株をスクリーニングした。得られたポジティブクローンにさらにHIF-2 α またはKLHL20の発現ベクターをトランスフェクションした。細胞破碎液を調製して、ルシフェラーゼ活性を測定した。
- ② 上記測定系の細胞の培養液に各種食品成分を添加し、ルシフェラーゼ活性を測定した。

4. 研究成果

3つの課題から以下の成果を得た。

- (1) KLHL20のHIF-2 α における役割
- ① 酵母 Two-hybrid 法によって HIF-2 α 結合タンパク質として COPS6, CTGLF1, ADC, KLHL20 を候補タンパク質として得た。これらが培養細胞内においても HIF-2 α と相互作用するかを HeLa S3細胞を用いた培養細胞 Two-hybrid 法で検討した。COPS6(1-245), CTGLF1(371-644), ADC(304-460)をベイト、HIF-2 α (518-823)あるいは HIF-2 α DM をプレイとして検討した結果、どの候補タンパク質によってもルシフェラーゼ活性の上昇が見られなかった。
- ② KLHL20(235-609)と HIF-1 α あるいは HIF-2 α が相互作用するかを検討した。KLHL20(235-609)をベイト、HIF-2 α (518-823)をプレイとして検討した結果、KLHL20(235-609)を HIF-2 α (518-823)と共発現させた場合にはコントロールと比較してルシフェラーゼ活性は有意に上昇した。また、KLHL20(235-609)をベイト、HIF-1 α DM あるいは HIF-2 α DM をプレイとして検討した結果、KLHL20(235-609)を HIF-1 α DM あるいは HIF-2 α DM と共発現させた場合にはコントロールと比較してルシフェラーゼ活性は有意に上昇した。
- ③ これまでの結果から、KLHL20(235-609)は HIF-2 α と HIF-2 α (518-823)を介して相互作用することが示された。また、KLHL20(235-609)は HIF-1 α DM とも相互作用することが示された。
- ④ KLHL20と HIF-1 α あるいは HIF-2 α が相互作用するかを検討した。KLHL20をベイト、HIF-1 α WT、あるいは HIF-2 α WT をプレイとして検討した結果、KLHL20を HIF-2 α WT と共発現させた場合にはコントロールと比較してルシフェラーゼ活性が有意に上昇した。

しかし、KLHL20をHIF-1 α WTと共発現させた場合にはルシフェラーゼ活性の有意な上昇は見られなかった。

- ⑤ KLHL20をベイト、HIF-2 α DM をプレイとして検討した結果、KLHL20をHIF-2 α DM と共発現させた場合でもルシフェラーゼ活性は有意に上昇した。
- ⑥ これらのことから、KLHL20はHIF-2 α と相互作用するが、HIF-1 α と相互作用しないことが示された。
- ⑦ 低酸素下におけるKLHL20の局在を明らかにするため、FLAG-KLHL20を高発現させ、低酸素曝露したHeLa S3細胞を用いて細胞分画を行った。ウェスタンブロット解析の結果、低酸素下においてFLAG-KLHL20は細胞質だけではなく核にも局在していた。しかし、常酸素下、低酸素下におけるFLAG-KLHL20の局在には大きな変化は見られなかった。
- ⑧ KLHL20がHIF-2 α のタンパク質レベルを調節するかを検討した。HeLa S3細胞内においてFLAG-KLHL20をFLAG-HIF-2 α WTと共発現させたところ、KLHL20-MycによりFLAG-HIF-2 α WTのタンパク発現量が増加した。また、ユビキチン-プロテアソーム系による分解を回避し、常酸素下でも安定に発現する変異体であるHIF-2 α DMとKLHL20を共発現させた場合でも、KLHL20によりHIF-2 α DMのタンパク質レベルが増加した。つまり、KLHL20は従来のユビキチン-プロテアソーム系とは異なる分解系によるHIF-2 α の分解系を回避してHIF-2 α のタンパク質レベルを増加させることが示唆された。
- ⑨ HIF-2 α を介した転写活性に対するKLHL20の影響を検討するため、HREを組み込んだレポーターベクター、FLAG-HIF-2 α WTとFLAG-KLHL20をHeLa S3細胞内で共発現させてルシフェラーゼ活性を測定した。その結果、FLAG-KLHL20はFLAG-HIF-2 α WTを介した転写活性を有意に上昇させた。
- ⑩ HeLa S細胞にKLHL20 siRNAをトランスフェクションしてKLHL20 mRNAがノックダウンされているかを検討した。その結果、KLHL20 siRNAは特異的にKLHL20 mRNAレベルを低下させることをRT-PCRにより確認した。続いて、KLHL20 siRNAによるKLHL20のノックダウンがHIF-2 α のタンパク質レベルに影響を及ぼすかを酸素依存的なユビキチン-プロテアソーム分解系を欠除している786-O細胞で検討した。その結果、786-O細胞でKLHL20のノックダウンはHIF-2 α のタンパク質レベルを減少させた。

- ⑪ HIF-2 α を介した転写活性に及ぼす KLHL20 のノックダウンの影響を検討するため、786-O 細胞内で KLHL20 をノックダウンし、HRE を組み込んだレポーターベクターを用いてルシフェラーゼ活性を測定した。その結果、786-O 細胞で KLHL20 をノックダウンすると HIF-2 α を介した転写活性が減少した。
- ⑫ KLHL20 が HIF-2 α の2つの転写活性化ドメインのうち、N-TAD と C-TAD のどちらを介した転写活性を上昇させるのかを検討するために、N-TAD あるいは C-TAD を欠損させた HIF-2 α 変異体を作製し、これら変異体を介した転写活性に及ぼす KLHL20 の影響をレポーターアッセイにより解析した。FLAG-KLHL20 は FLAG-HIF-2 α WT、FLAG-HIF-2 α DM および FLAG-HIF-2 α Δ C-TAD を介した転写活性を有意に上昇させた。一方、FLAG-KLHL20 は FLAG-HIF-2 α Δ N-TAD を介した転写活性を上昇させなかった。
- ⑬ 以上の結果から KLHL20 は低酸素と pVHL に依存しない機構を通して HIF-2 α タンパク質発現を調節する新規の調節因子であることが判明した。
- (2) 常酸素下での HIF-2 α の役割
- ① HIF-1 α タンパク質と HIF-2 α タンパク質の MCF-7 細胞における発現パターンを解析した。HIF-1 α も HIF-2 α も常酸素下では検出されなかったが、低酸素下で発現した。長期の低酸素暴露は HIF-1 α の発現を低下させたが、HIF-2 α は発現したままだった。一方、ER α の発現レベルは低酸素下で低下した。
- ② 低酸素による ER α レベルの低下に HIF-1 α または HIF-2 α が関与するか検討した。HIF-1 α のノックダウンは HIF-2 α の発現を亢進し、HIF-2 α のノックダウンは HIF-1 α の発現を亢進した。一方、常酸素下での HIF-2 α のノックダウンは ER α の発現を亢進した。
- ③ HIF-2 α のノックダウンは SK-BR-3 細胞で発現させた外来性の ER α の発現も亢進させた。
- ④ MCF-7 細胞で HIF-2 α をノックダウンすると、ER α の転写活性は亢進した。同様に SK-BR-3 細胞で外来性の ER α をトランスフェクションして ER α 活性を測定したとき、HIF-2 α のノックダウンは ER α 転写活性を亢進した。
- ⑤ MCF-7 細胞で HIF-2 α をノックダウンすると ER α の応答遺伝子である pS2 と c-FOS の mRNA レベルが増加した。
- ⑥ 酸素感受性の HIF-2 α WT を MCF-7 細胞で発現させると ER α の発現レベルは低下するが、酸素非感受性の

HIF-2 α DM では ER α の発現レベルは影響しなかった。

- ⑦ 単独よりも、pVHL と共存下で HIF-2 α を発現させると ER α の発現レベルはより低下した。
- ⑧ pVHL をノックダウンすると ER α の発現レベルが亢進した。
- ⑨ ER α と HIF-2 α を発現させ、ER α の免疫沈降産物を解析したところ HIF-2 α が複合体を形成していることが判明した。
- ⑩ 各種 HIF-2 α 変異体と ER α の結合領域を培養細胞 Two-hybrid 法で解析したところ、HIF-2 α の 396-823 の領域（ただし N-TAD を除く）が結合に関与していることが判明した。
- ⑪ 各種 ER α 変異体と HIF-2 α の結合領域を検討したところ、ER α の E ドメインが結合に関与した。
- ⑫ ER α の E ドメインと GST 融合型 HIF-2 α の組換えタンパク質を精製し、GST プルダウン法で解析したところ、両者が直接結合することが判明した。
- ⑬ 以上の結果をまとめると HIF-2 α は常酸素下で ER α の発現レベルを pVHL に依存して分解して MCF-7 細胞での ER α 応答遺伝子の発現を調節していることが判明した。
- (3) 低酸素応答系を評価するバイオアッセイ系の培養細胞での構築と食品成分からの抗低酸素応答物質の探索
- ① HRE を組み込んだレポーター遺伝子をトランスフェクションして薬剤選択により、安定発現細胞株を単離した。
- ② KLHL20 と HIF-2 α をさらに高発現させ、細胞を低酸素下で培養することで常酸素下よりも感度良く HRE 活性を測定できた。
- ③ 上記活性を食品成分存在下で行い、HRE 活性を阻害するいくつかの抗低酸素応答物質（食品成分）を見いだした。
- ④ 抗低酸素応答物質（阻害物質）のひとつにブドウの果皮に含まれるレスベラトロールを見だし、レスベラトロールが HIF- α に直接結合している可能性を見いだした。
- ⑤ 以上の結果をまとめるとバイオアッセイ系を構築し、HRE 活性を調節する物質（抗低酸素応答物質）を探索できた。

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 5 件)

- ① Mitani T, Harada N, Nakano Y, Inui H, and Yamaji R. Coordinated action of hypoxia-inducible factor-1 α and

- β -catenin in androgen receptor signaling. *J. Biol. Chem.* (2012) **287**, 33594-33606. (査読有り)
10.1074/jbc.M112.388298
- ② 三谷 壘一, 原田直樹, 山地亮一, 抗酸化物質としてのレスベラトロールの多機能性、*ビタミン* (2012) **86**, 687-689. (査読有り)
<http://ci.nii.ac.jp/naid/40019541682>
- ③ 原田直樹, 山地亮一, 中野長久, 乾博. レスベラトロールによるアンドロゲン受容体の転写活性阻害機構について、*ビタミン* (2012) **86**, 21-23. (査読有り)
<http://ci.nii.ac.jp/naid/110009327878>
- ④ 東村泰希, 山地亮一, 原田直樹, 中野長久, 乾博. 乳がん細胞におけるグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼの低酸素応答機構の解析、*ビタミン* (2012) **86**, 84-86. (査読有り)
<http://ci.nii.ac.jp/naid/110009419213>
- ⑤ Higashimura Y, Terai T, Yamaji R, Mitani T, Ogawa M, Harada N, Inui H, and Nakano Y. Kelch-like 20 up-regulates the expression of hypoxia-inducible factor-2 α through hypoxia- and von Hippel-Lindau tumor suppressor protein-independent regulatory mechanisms. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2011) **413**, 201-205. (査読有り)
10.1016/j.bbrc.2011.08.058.

[学会発表] (計 10 件)

- ① 東村泰希, Hypoxia-inducible factor-2 α regulates protein level of estrogen receptor α in normoxic conditions. 日本生化学会・分子生物学会合同年会, 2011 年 12 月 7 日、ポートアイランド (兵庫県)
- ② 三谷 壘一, Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α enhances the transcriptional activity of androgen receptor without HIF-1 activity in hypoxia. 日本生化学会・分子生物学会合同年会, 2011 年 12 月 7 日、ポートアイランド (兵庫県)
- ③ 寺井 崇, 低酸素誘導因子-2 α 結合タンパク質の探索とその機能解析、日本農芸化学会大会、2011 年 3 月 27、京都女子大学 (京都府)
- ④ 東村泰希, 低酸素誘導因子-1 と Sp1 によるグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼの発現調節機構の解析、日本農芸化学会大会、2011 年 3 月 27、京都女子大学 (京都府)
- ⑤ 原田直樹, アンドロゲン受容体を標的としたレスベラトロールの前立腺がん細胞増殖抑制作用、日本ビタミン学会大会、2011 年 6 月 5 日、安田女子大学 (広島県)
- ⑥ 東村泰希, NAD 依存性酵素であるグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼの低酸素誘導機構の解析、日本ビタミン学会大会、2011 年 6 月 5 日、安田女子大学 (広島県)
- ⑦ 三谷 壘一, 低酸素下の β -catenin によるアンドロゲン受容体シグナル活性化機構の解析、日本生化学会、2011 年 9 月 24 日、国際会議場 (京都府)
- ⑧ 三谷 壘一, レスベラトロールはアンドロゲン受容体の N-C 相互作用を抑制する、日本栄養・食糧学会、2012 年 5 月 19 日、東北大学 (宮城県)
- ⑨ Mitani T, Hypoxia-inducible factor-1 α and β -catenin coordinately enhance the N- and C-terminal inter-action-dependent transactivation of androgen receptor. 2nd Congress on Steroid Research. 2013 年 3 月 10 日, Chicago (USA)
- ⑩ 三谷 壘一, レスベラトロールによる前立腺がんの増殖抑制効果とその分子機構について、日本農芸化学会大会、2013 年 3 月 26 日、東北大学 (宮城県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中野 長久 (NAKANO YOSHIHISA)
大阪女子短期大学・その他部局等・その他
研究者番号：20081581

(2) 研究分担者

山地 亮一 (YAMAJI RYOICHI)
大阪府立大学. 生命環境科学研究科 (系)・
教授
研究者番号：00244666

(3) 連携研究者

()

研究者番号：