

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 29 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23370062

研究課題名(和文)新規ストレス経路によるNF- κ B活性制御機構と発癌研究課題名(英文)Involvement of NF- κ B regulation by nuclear IKK β in inflammation and cancer

研究代表者

鎌田 英明(Kamata, Hideaki)

広島大学・医歯薬保健学研究院・准教授

研究者番号：10233925

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,600,000円

研究成果の概要(和文)：NF- κ Bは炎症を制御する転写因子である。TNFなどの炎症シグナルによりI κ Bキナーゼ(IKK)が活性化されると、リン酸化されたI κ Bは分解されNF- κ Bが活性化され細胞死は抑制される。これに対して核内のIKKは細胞死を促進する作用が認められた。核内のIKKの機能を解明するために、肝細胞で細胞質のIKKを欠損して核内にIKKを発現するマウスを作成したところ、肝細胞のネクローシスと肝炎の増悪化が観察された。細胞質のIKKを欠損したマウスと核内のIKKを発現するマウスを交雑すると、肝細胞のネクローシスと肝炎の増悪化が抑制されることが判明し、さらにこの効果は発がんに関連することが判明した。

研究成果の概要(英文)：Proinflammatory stimuli, including tumor necrosis factor (TNF), activate I κ B kinase (IKK) complex and induces NF- κ B activation. We previously found that nuclear IKK acts as an adaptor protein for I κ B degradation and NF- κ B activation. To elucidate the role of IKK in vivo, we developed mice expressing nuclear-localized IKK and lacking cytoplasmic IKK in hepatocytes. These mice showed massive hepatic necrosis and developed liver cirrhosis. Whereas, liver failure of these mice was ameliorated by crossing with mice expressing cytoplasmic-localized IKK. These results suggest that nuclear IKK promote cell death and cytoplasmic IKK protect cells from death in vivo. The opposite effect of IKK in the nucleus and cytoplasm is closely linked to hepatitis and hepatocellular carcinoma.

研究分野：医化学

キーワード：NF- κ B IKK 細胞質 核 炎症 発がん

1. 研究開始当初の背景

NF- κ B は炎症を制御する転写因子であり、阻害タンパク質 I κ B と会合して細胞質に存在する。腫瘍壊死因子(TNF α)などの炎症シグナルにより I κ B キナーゼ β (IKK β)が活性化されると、リン酸化された I κ B はユビキチンリガーゼ β -TrCP によるユビキチン化を受けて分解され、NF- κ B は核内に移行する(古典経路)。NF- κ B はサイトカイン遺伝子の発現を誘導し、細胞死を抑制する。これに対して我々は、TNF α がミトコンドリアからの活性酸素(ROS)産生により細胞死を誘発するのに対して、古典経路による NF- κ B の活性化は ROS 産生を抑制して細胞死を防止することを明らかにしてきた(Kamata et al, Cell, 2005)。さらに NF- κ B による酸化ストレスの抑制が、発癌を防止することも報告してきた(Maeda et al, Cell, 2005)。一方、NF- κ B の活性はフィードバック制御により厳密に制御されており、古典経路ではシグナルに反応して一過性に NF- κ B は活性化される。ところが慢性炎症では NF- κ B は持続的に活性化され、NF- κ B の活性化にもかかわらず細胞死が誘発される。古典経路とは異なる NF- κ B の制御機構が想定される。最近我々は、細胞を紫外線(UV)で照射すると、リン酸化非依存的に I κ B がユビキチン化を受けて分解し、NF- κ B が活性化することを発見した(Tsuchiya et al, Mol. Cell, 2010)。この新規の NF- κ B の活性化機構では NF- κ B が持続的に活性化され、ROS 産生を亢進して細胞死を促進するほか、核内の IKK β が I κ B のユビキチン化と分解を介在して、細胞死を促進するという効果が認められた

2. 研究の目的

本研究では NF- κ B のストレス経路の生理的機能を、発癌における NF- κ B の役割を明らかにすることを目的とした。具体的には、古典経路とストレス経路を個別に解析できる新規 IKK β 遺伝子改変マウスを作製し、このマウスを用いてストレス経路の炎症と発癌における役割を解明することを目的とした。さらに高脂肪食負荷に伴う NF- κ B シグナル系と脂肪肝と肝炎の関連と発がんとの関連の解明を目的とした。

3. 研究の方法

IKK β は古典経路では細胞質でキナーゼとして機能するのに対して、ストレス経路では核内でアダプターとして機能する。従来の IKK β のノックアウトマウスを用いた研究では、この違いを区別せずに解析していた。このために実験結果の解釈に、重大な乖離が生じたと考えられる。本研究では、古典経路とストレス経路を区別して解析できる新規 IKK β 遺伝子改変マウスを作製し、ストレス経路の分子機構と役割を詳細に解明することにした。核外移行シグナル配列(NES)を付加した

NES-IKK β は細胞質で古典経路を駆動するが、核局在シグナル(NLS)を付加した NLS-IKK β は核内でストレス経路を駆動する。またキナーゼ活性を欠損する IKK β 変異体(KN-IKK β)はストレス経路のみを駆動する。そこで Flag タグを連結した野生型 IKK β 遺伝子(Flag-wt-IKK β)と改変 IKK β 遺伝子を IKK β ^{fl/fl} マウスに導入し、トランスジェニック(Tg)マウスを作製した(Tg-NLS-IKK β KN マウス、および Tg-NES-IKK β マウス)。この Tg マウスと肝細胞特異的 Cre リコンビナーゼ発現マウス(Alb-Cre)を交配して、肝細胞で IKK β ^{fl/fl} 遺伝子を欠失させた(Δ hep マウス)。作成したマウスについてそれぞれ炎症応答や発がんを解析することにより、核内 IKK β の機能の意義の解明を試みた。

4. 研究成果

肝細胞において核内に IKK β を核内にのみ発現する Tg-NLS-IKK β KN \cdot Δ hep マウスを作成したところ、出生直後から肝臓で広範囲なネクロシスが発生し、酸化ストレスの亢進と慢性炎症の進行が認められた。また IKK β の欠損や、IKK β の上流で機能する LUBAC 等による NF- κ B シグナル系の駆動と肝炎の連関を解析したところ、これらのシグナル系は肝細胞死に対して防御的に作用することが確認された。Tg-NLS-IKK β KN \cdot Δ hep マウスにおいては週齢が進むにつれて肝線維化が進行し、肝硬変様の病態を示した。このマウスと Tg-NES-IKK β マウスを交配して細胞質に IKK β を発現させたところネクロシスも酸化ストレスも抑制されることから、細胞質の IKK β と核内の IKK β は肝細胞死に対しては逆方向に作用することが判明した。さらにこの時の遺伝子発現を網羅的に解析したところ、コレステロール代謝や胆汁酸代謝の遺伝子が核内の IKK β の制御を受容することも判明した。高脂肪食をマウスに負荷したところ、Tg-NLS-IKK β KN \cdot Δ hep マウスでは他のマウスに比較して顕著な肝炎の増悪化と肝線維化の亢進が認められた。ところがジエチルニトロサミンによる化学発がん実験を行ったところ、 Δ hep マウスでは発がんが亢進するのに対して、Tg-NES-IKK β KN \cdot Δ hep マウスではむしろ発がんの抑制が認められた。この結果から、肝炎と肝硬変の進行が肝発がんに対して必ずしも正の相関を示さないことが示唆された。これらの結果から核内 IKK β を介したシグナル系は肝細胞の代謝系遺伝子発現と細胞死を制御することにより炎症と発がんに密接に連関する事が判明した。

5. 主な発表論文等

(〔雑誌論文〕(計 22 件))

1. Yasuka Matsunaga, Yusuke Nakatsu, Toshiaki Fukushima, Hirofumi Okubo, Misaki Iwashita,

- Hideyuki Sakoda, Midori Fujishiro, Takeshi Yamamotoya, Akifumi Kushiyama, Shin-Ichiro Takahashi, Yoshihiro Tsuchiya, [Hideaki Kamata](#), Fuminori Tokunaga, Kazuhiro Iwai and Tomoichiro Asano. LUBAC formation is impaired in the livers of mice with MCD-dependent non-alcoholic steatohepatitis. Mediators of inflammation, 印刷中 (2015) 査読有
2. Ryuhei Kanaoka, Akifumi Kushiyama, Yasuyuki Seno, Yusuke Nakatsu, Yasuka Matsunaga, Toshiaki Fukushima, Yoshihiro Tsuchiya, Hideyuki Sakoda, Midori Fujishiro³, Takeshi Yamamotoya, [Hideaki Kamata](#), Akio Matsubara, and Tomoichiro Asano. Pin1 Inhibitor Juglone Exerts Anti-Oncogenic Effects on LNCaP and DU145 Cells despite the Patterns of Gene Regulation by Pin1 Differing between These Cell Lines. PLoS One, 10(6):e0127467(2015) 査読有
 3. Takanori Shinjo, Yusuke Nakatsu, Misaki Iwashita, Tomoni Sano, Hideyuki Sakoda, Hisamitsu Ishihara, Akifumi Kushiyama, Midori Fujishiro, Toshiaki Fukushima, Yoshihiro Tsuchiya, [Hideaki Kamata](#), Fusanori Nishimura¹, Tomoichiro Asano. DPP-4 inhibitor anagliptin exerts anti-inflammatory effects on macrophages, adipocytes, and mouse livers by suppressing NF-κB activation. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism, doi: 10.1152/ajpendo.00553.2014. (2015) 査読有
 4. Yusuke Nakatsu, Yasuyuki Seno, Akifumi Kushiyama, Hideyuki Sakoda, Midori Fujishiro, Aya Katasako, Keiichi Mori, Yasuka Matsunaga, Toshiaki Fukushima, Ryuhei Kanaoka, Takeshi Yamamotoya, [Hideaki Kamata](#), Tomoichiro Asano. The xanthine oxidase inhibitor febuxostat suppresses development of nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model. American Journal of Physiology - Gastrointestinal Liver Physiology, doi: 10.1152/ajpgi.00443.2014. (2015) 査読有
 5. Toshiaki Fukushima, Hidehito Yoshihara, Haruka Furuta, Fumihiko Hakuno, Jing Luan, Cunming Duan, Yasushi Saeki, Keiji Tanaka, Shun-Ichiro Iemura, Tohru Natsume, Kazuhiro Chida, Yusuke Nakatsu, [Hideaki Kamata](#), Tomoichiro Asano, and Shin-Ichiro Takahashi. Nedd4-induced mono-ubiquitination of IRS-2 enhances IGF signaling and mitogenic activity. Nature Communications, 6:6780 (2015) 査読有
 6. Hirofumi Okubo, Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiyama, Midori Fujishiro, Toshiaki Fukushima, Yasuka Matsunaga, Haruya Ohno, Masayasu Yoneda, [Hideaki Kamata](#), Takanori Shinjo, Misaki Iwashita, Fusanori Nishimura, and Tomoichiro Asano. Mosapride citrate improves nonalcoholic steatohepatitis with increased fecal lactic acid bacteria and plasma glucagon-like peptide-1 level in a rodent model. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 308; 151-158 (2015) 査読有
 7. Hirofumi Okubo, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiyama, Midori Fujishiro, Yusuke Nakatsu, Toshiaki Fukushima, Yasuka Matsunaga, [Hideaki Kamata](#), Takashi Asahara, Yasuto Yoshida, Osamu Chonan, Misaki Iwashita, Fusanori Nishimura and Tomoichiro Asano. Lactobacillus casei strain Shirota protects against non-alcoholic steatohepatitis development in a rodent model. American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 305; 911-918 (2013) 査読有
 8. Misaki Iwashita, Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Midori Fujishiro, Akifumi Kushiyama, Toshiaki Fukushima, Sonoko Kumamoto, Takanori Shinjo, [Hideaki Kamata](#), Fusanori Nishimura and Tomoichiro Asano. Valsartan restores inflammatory response by macrophages in adipose and hepatic tissues of LPS-infused mice. Adipocyte, 2; 28-32 (2013) 査読有
 9. Akifumi Kushiyama, Hideyuki Sakoda, Naohide Oue, Masamichi Okubo, Yusuke Nakatsu, Haruya Ono, Toshiaki Fukushima, [Hideaki Kamata](#), Fusanori Nishimura, Takako Kikuchi, Midori Fujishiro, Koichi Nishiyama, Hiroyuki Aburatani, Sakura Kushiyama, Masaki Iizuka, Naoyuki Taki, Jeffrey Encinas, Kazuhiro Sentani, Narumi Ogonuki, Atsuo Ogura, Shoji Kawazu, Wataru Yasui, Yukihito Higashi, Hiroki Kurihara, Hideki Katagiri and Tomoichiro Asano. Resistin-Like Molecule β Is Abundantly Expressed in Foam Cells and Is Involved in Atherosclerosis Development. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 33; 1986-1993 (2013) 査読有
 10. Jun Zhang, Yusuke Nakatsu, Takanori Shinjo, Ying Guo, Hideyuki Sakoda, Takeshi Yamamotoya, Yuichiro Otani, Hirofumi Okubo, Akifumi Kushiyama, Midori Fujishiro, Toshiaki Fukushima, Yoshihiro Tsuchiya, Hideaki Kamata, Fusanori Tsuchiya, [Hideaki Kamata](#), Fusanori Nishimura, Hideki Katagiri, Shin-ichiro Takahashi, Hiroki Kurihara, Takafumi Uchida and Tomoichiro Asano. Par14 associates with IRS-1, thereby enhancing insulin-induced IRS-1 phosphorylation and metabolic actions. Journal of Biological Chemistry, 288; 20692-20701 (2013) 査読有
 11. Yuichiro Otani, Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Toshiaki Fukushima, Midori Fujishiro, Akifumi Kushiyama, Hirofumi Okubo, Yoshihiro Tsuchiya, Haruya Ohno, Shin-Ichiro Takahashi, Fusanori Nishimura, [Hideaki Kamata](#), Hideki Katagiri, Tomoichiro Asano. Integrator complex plays an essential role in adipose differentiation. Biochemical and Biophysical Research Communications, 434;

- 197-202 (2013) 査読有
12. Kei Sakamoto, Yohko Hikiba, Hayato Nakagawa, Yoshihiro Hirata, Yoku Hayakawa, Hiroto Kinoshita, Wachiko Nakata, Kosuke Sakitani, Ryota Takahashi, Masao Akanuma, Hideaki Kamata, Shin Maeda. Promotion of DNA repair by nuclear IKK β phosphorylation of ATM in response to genotoxic stimuli. *Oncogene* 32; 1854-1862 (2013) 査読有
 13. 土谷佳弘, 鎌田英明 「TNF- α によるリン酸化シグナルと酸化ストレスのクロストークと細胞死」医学の歩み : 活性酸素—基礎から病態解明・制御まで 赤池孝章 末松誠監修 Vol.247, 806-810 (2013) 査読無
 14. Yusuke Nakatsu, Yuichiro Otani, Hideyuki Sakoda, Jun Zhang, Ying Guo, Hirofumi Okubo, Akifumi Kushiyama, Midori Fujishiro, Takako Kikuchi, Toshiaki Fukushima, Haruya Ohno, Yoshihiro Tsuchiya, Hideaki Kamata, Akiko Nagamachi, Toshiya Inaba, Fusanori Nishimura, Hideki Katagiri, Shin-ichiro Takahashi, Hiroki Kurihara, Takafumi Uchida, and Tomoichiro Asano . Role of Pin1 in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis in a rodent model. *Journal of Biological Chemistry*, 287; 44526-44535 (2012) 査読有
 15. Sonoko Kumamoto, Akifumi Kushiyama, Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Midori Fujishiro, Misaki Iwashita, Haruya Ohno, Jun Zhang, Ying Guo, Hiroyuki Aburatani, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, and Tomoichiro Asano . Angiotensin receptor 1 blocker valsartan normalizes gene expression profiles of 3T3-L1 adipocytes altered by co-culture with LPS-treated RAW264.7 macrophages. *Obesity Research & Clinical Practice*, 6; e288-e297 (2012) 査読有
 16. Misaki Iwashita, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiyama, Midori Fujishiro, Haruya Ohno, Yusuke Nakatsu, Toshiaki Fukushima, Sonoko Kumamoto, Yoshihiro Tsuchiya, Takako Kikuchi, Hiroki Kurihara, Hiroshi Akazawa, Issei Komuro, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, and Tomoichiro Asano . Valsartan, independently of AT1 receptor or PPAR γ , suppresses LPS-induced macrophage activation and improves insulin resistance in cocultured adipocytes. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 302; 286-296 (2012) 査読有
 17. Akifumi Kushiyama, Hirofumi Okubo, Hideyuki Sakoda, Takako Kikuchi, Midori Fujishiro, Hirokazu Sato, Sakura Kushiyama, Misaki Iwashita, Fusanori Nishimura, Toshiaki Fukushima, Yusuke Nakatsu, Hideaki Kamata, Shoji Kawazu, Yukihito Higashi, Hiroki Kurihara, and Tomoichiro Asano . Xanthine oxidoreductase is involved in macrophage foam cell formation and atherosclerosis development. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 32; 291-298 (2011) 査読有
 18. Naoki Numajiria, Kumi Takasawa, Tadashi Nishiy, Hirotaka Tanaka, Kazuki Ohno, Wataru Hayakawa, Mariko Asada, Hiromi Matsuda, Kaoru Azumi, Hideaki Kamata, Tomohiro Nakamura, Hideaki Hara, Masabumi Minami, Stuart A. Lipton, and Takashi Uehara . On off system for PI3-kinase Akt signaling through S-nitrosylation of phosphatase with sequence homology to tensin (PTEN). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108; 10349-10354 (2011) 査読有
 19. Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiyama, Jun Zhang, Hiraku Ono, Midori Fujishiro, Takako Kikuchi, Toshiaki Fukushima, Masayasu Yoneda, Haruya Ohno, Nanao Horike, Machi Kanna, Yoshihiro Tsuchiya, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, Toshiaki Isobe, Takehide Ogihara, Hideki Katagiri, Yoshitomo Oka, Shin-ichiro Takahashi, Hiroki Kurihara, Takafumi Uchida, Tomoichiro Asano . Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase NIMA-interacting 1 associates with IRS-1 and enhances insulin actions and adipogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 286; 20812-20822 (2011) 査読有
 20. Haruya Ohno, Yusuke Nakatsu, Hideyuki Sakoda, Akifumi Kushiyama, Hiraku Ono, Midori Fujishiro, Yuichiro Otani, Hirofumi Okubo, Masayasu Yoneda, Toshiaki Fukushima, Yoshihiro Tsuchiya, Hideaki Kamata, Fusanori Nishimura, Hiroki Kurihara, Hideki Katagiri, Yoshitomo Oka, and Tomoichiro Asano . 4F2hc stabilizes GLUT1 protein and increases glucose transport activity. *American Journal of Physiology; Cell Physiology*, 300; 1047-1054
 21. 鎌田英明 「活性酸素によるリン酸化シグナルの制御と炎症・発がん」実験医学増刊 : 活性酸素・ガス状分子による恒常性制御と疾患 山本雅之監修 赤池孝章、一条秀憲、森泰生編集 Vol.30, 2786-2792 (2012) 査読無
 22. 鎌田英明, 上原孝 「発癌・神経細胞の生死に関わる細胞内 ROS シグナル」細胞工学 (秀潤社) Vol.31, 165-170 (2012) 査読無
- [学会発表](計37件)
1. 鎌田英明 「活性酸素応答ホスファターゼに関連した細胞シグナル制御機構」第31回臨床フリーラジカル会議”フリーラジカルシグナルと病態”京都府、亀山市、2014.12.6.
 2. 中津祐介、森馨一、松永泰花、福嶋俊明、鎌田英明、山口賢、石原寿光、浅野知一郎 「臍細胞機能におけるプロリン異性化酵素Pin1の役割」第37回日本分子生物学会、横浜、2014.11.27.
 3. 福嶋俊明、吉原英人、吉田遥佳、伯野史彦、佐伯泰、中津祐介、鎌田英明、高橋伸一郎、浅野知一郎 「ユビキチンリガーゼNedd4が

- IRS-2を介したIGFシグナルを増強する新しい分子機構」(口演) 第37回日本分子生物学会、横浜、2014.11.26
4. 福嶋俊明、吉原英人、吉田遥佳、伯野史彦、佐伯泰、中津祐介、鎌田英明、高橋伸一郎、浅野知一郎「ユビキチンリガーゼNedd4がIRS-2を介したIGFシグナルを増強する新しい分子機構」 第37回日本分子生物学会、横浜、2014.11.26
 5. 土谷佳弘、浅野知一郎、鎌田英明 「RelAによる遺伝子発現非依存的なIKK 活性制御機構」第37回日本分子生物学会、横浜、2014.11.26
 6. 松永泰花、中津祐介、瀬野康之、片迫彩、金岡龍平、福嶋俊明、鎌田英明、浅野知一郎「キサントニンオキシダーゼ阻害剤FebuxostatによるNASH改善作用の検討」第37回日本分子生物学会、横浜、2014.11.26.
 7. 土谷佳弘、浅野知一郎、鎌田英明 「RelAによる遺伝子発現非依存的なIKK 活性制御機構」 第87回日本生化学会大会、京都、2014.10.18
 8. 土谷佳弘、浅野知一郎、鎌田英明 「RelAによる遺伝子発現非依存的なIKK 活性制御機構」(口演)第87回日本生化学会大会、京都、2014.10.17.
 9. 中津祐介、岩下未咲、松永泰花、福嶋俊明、迫田秀之、山暁史、鎌田英明、内田隆史、浅野知一郎「プロリン異性化酵素 Pin1 を介した AMPK 機能制御機構の解明」第25回分子糖病学シンポジウム、大阪、2013.12.5.
 10. 土谷佳弘、金本麻裕、浅野知一郎、鎌田英明 「転写活性非依存的なRelA によるIKKβ 活性制御機構」 第36回日本分子生物学会、神戸、2013.12.5.
 11. 福嶋俊明、吉原英人、吉田遥佳、伯野史彦、千田和広、佐伯泰、田中啓二、伊藤昭博、田稔、中津祐介、鎌田英明、高橋伸一郎、浅野知一郎 「Nedd4-IRS2 複合体の形成機構とこの複合体が前立腺がん細胞の過増殖に果たす役割」 第36回日本分子生物学会、神戸、2013.12.5.
 12. 金本麻裕、土谷佳弘、浅野知一郎、鎌田英明 「TNFに応答したRIP1/RIP3複合体形成における活性酸素種(ROS)の関与と細胞の生と死の制御」第36回日本分子生物学会、神戸、2013.12.4.
 13. 中津祐介、岩下未咲、松永泰花、福嶋俊明、迫田秀之、櫛山 暁史、鎌田英明、内田隆史、高橋伸一郎、浅野知一郎「プロリン異性化酵素 Pin1 による新規 AMPK 機能制御機構の解明」第36回日本分子生物学会、神戸、2013.12.4.
 14. 松永泰花、中津祐介、福嶋俊明、大久保博史、迫田秀之、土谷 佳弘、鎌田英明、徳永 文稔、岩井 一宏、浅野知一郎 「非アルコール性脂肪肝炎発症におけるLUBAC の形成の解析」第36回日本分子生物学会、神戸、2013.12.4.
 15. 土谷佳弘、金本麻裕、浅野知一郎、鎌田 英明 「ストレス応答による核内IKK を介したNF- β 活性化と細胞死」 第86回日本生化学会合同大会 横浜、2013.9.13.
 16. 金本麻裕、土谷佳弘、浅野知一郎、鎌田英明「腫瘍壊死因子(TNF)に応答したネクロプトーシス誘導キナーゼRIP-3の細胞外分泌による細胞死の制御」 第86回日本生化学会合同大会 横浜、2013.9.13.
 17. 鎌田英明 「TNFシグナルと細胞内レドックスのクロストーク機構と細胞死の制御」群馬大学生体調節研究所 共同利用・共同研究拠点セミナー、前橋、2013.1.25. [招待講演]
 18. 鎌田英明 第85回日本生化学会合同大会一般講演「レドックス・エネルギー変換」座長 福岡、2012.12.15.
 19. 鎌田英明「TNFに関連したシグナル系のレドックス制御と細胞死」第85回日本生化学会合同大会シンポジウム、福岡、2012.12.15.[招待講演]
 20. 土谷佳弘、金本麻裕、菅野雅元、浅野知一郎、鎌田英明 「IKKβの脱リン酸化反応における転写因子RelAの関与」 第85回日本生化学会合同大会ワークショップ、福岡、2012.12.16.
 21. 金本麻裕、土谷佳弘、浅野知一郎、鎌田英明「腫瘍壊死因子(TNF α)に応答した細胞死とRIP1とRIP3の発現変化」第85回日本生化学会合同大会 福岡、2012.12.16.
 22. 土谷佳弘、金本麻裕、菅野雅元、浅野知一郎、鎌田英明、Stress-induced NF- κ B activation mediated by the nuclear IKK and cell death、第35回日本分子生物学会、福岡、2012.12.13.
 23. 櫛山暁史、大久保博史、迫田秀之、菊池貴子、中津祐介、山本屋武、山崎広貴、藤城 緑、門脇 孝、鎌田英明、河津捷二、浅野知一郎 「インスリン抵抗性および大血管障害におけるマクロファージ由来 resistin like molecule の意義」分子糖病学シンポジウム 東京、2012.12.8.
 24. Yoshihiro Tsuchiya, Tomoichiro Asano, Keiko Nakayama, Tomohisa Kato, Jr., Michael Karin, and Hideaki Kamata. Nuclear IKK β acts as an adaptor protein for I κ B α ubiquitination and degradation in UV- and oxidative stress-induced NF- κ B activation. Keystone Symposium, "NF-kappaB Signaling and Biology: From Bench to Bedside" Whistler, British Columbia, Canada, 2012.3.25
 25. 土谷佳弘、浅野知一郎、菅野雅元、鎌田英明 「IKKβの多重的活性制御機構ー転写因子p65によるネガティブフィードバックとレドックス制御の関与」第34回日本分子生物学会年会、横浜、2011.12.16
 26. Kei Sakamoto, Yohko Hikiba, Yoshihiro Hirata, Masao Akanuma, Hideaki Kamata and Shin Maeda. Nuclear IKK phosphorylates

- ATM in response to genotoxic stimuli, which promotes DNA repair. 第34回日本分子生物学会年会ワークショップ、横浜、2011.12.15
27. 中津祐介、張君、大久保博史、福島俊明、迫田秀之、藤城緑、櫛山暁史、高橋伸一郎、鎌田英明、栗原裕基、内田隆史、浅野知一郎「非アルコール性脂肪性肝炎発症における肝および血球系細胞のプロリン異性化酵素Pin1の役割」第34回日本分子生物学会年会、横浜、2011.12.14
28. 浅野知一郎、中津祐介、山本屋武、藤城緑、櫛山暁史、郭瑩、張君、福島俊明、鎌田英明、栗原裕基、内田隆史、迫田秀之「プロリン異性化酵素Par14とPin1のインスリンシグナルと糖・脂質代謝における役割」第34回日本分子生物学会年会、横浜、2011.12.14
29. 張君、郭瑩、迫田秀之、中津祐介、山本屋武、藤城緑、櫛山暁史、大谷裕一郎、大久保博史、福島俊明、高橋伸一郎、鎌田英明、浅野知一郎「プロリン異性化酵素Par14のインスリンシグナルと糖・脂質代謝における役割」第23回分子糖尿病学シンポジウム、熊本、2011.11.26
30. 鎌田英明「転写因子NF- κ Bの活性化機構と細胞の生と死の制御」第48回 広島大学・生命科学フォーラム、東広島、2011.11.11 [招待講演]
31. 中津祐介、張君、大久保博史、福島俊明、迫田秀之、櫛山暁史、鎌田英明、内田隆史、浅野知一郎「非アルコール性脂肪性肝炎発症におけるプロリン異性化酵素Pin1の役割」第84回日本生化学会大会、京都、2011.9.24
32. 福島俊明、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、京都、2011.9.23
33. 金本麻裕、土谷佳弘、浅野知一郎、鎌田英明「Ubiquitin-like domain(ULD)内におけるL353A変異体を用いたIKK β タンパク質分解機構の解析」第84回日本生化学会大会、京都、2011.9.22
34. 中津祐介、張君、福島俊明、迫田秀之、櫛山暁史、藤城緑、大野晴也、大久保博史、大谷裕一郎、福島俊明、鎌田英明、内田隆史、浅野知一郎「肥満、脂肪肝およびNASH発症におけるプロリンイソメラーゼPin1の関与」第52回日本生化学会 中国・四国支部例会、広島、2011.5.14
35. 福島俊明、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「Nedd4によるインスリン受容体基質(IRS)のユビキチン化はインスリン・IGF-Iシグナルを増強する」第52回日本生化学会 中国・四国支部例会、広島、2011.5.14
36. 鎌田英明「細胞の生と死とシグナル伝達の世界」 広島大学第5回医科学セミナー、広島、2011.5.9
37. Yoshihiro Tsuchiya and Hideaki Kamata. IKK act as an adaptor protein for I B ubiquitination and degradation in UV-induced NF- B activation; possible involvement in the TNF signaling. 13th International TNF Conference, Awajishima, Japan, 2011.5.17

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鎌田 英明 (Kamata Hideaki)

広島大学大学院医歯薬保健学研究院・准教授
研究者番号：10233925

(3) 連携研究者

外丸 祐介 (Sotomaru Yusuke)

広島大学・自然科学研究支援開発センター・教授

研究者番号：90309352