

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution
- 研究開発課題名： (日本語) 抗がん剤・放射線治療抵抗性がんを標的とした NRF2 阻害剤の開発
(英語) NRF2 inhibitors for chemo- and radio-therapy-resistant cancers
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東北大学大学院 医学系研究科 教授 山本雅之
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine, Professor, Masayuki Yamamoto
- 実施期間： 平成28年5月25日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) KEAP1/NRF2 体細胞変異による NRF2 活性化に対する阻害剤の開発
開発課題名： (英語) NRF2 inhibitors for NRF2-addicted cancers with KEAP1/NRF2 somatic mutations
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東北大学大学院 医学系研究科 教授 山本雅之
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine, Professor, Masayuki
- 分担研究 (日本語) リン酸化 p62 による NRF2 活性化に対する阻害剤の開発
開発課題名： (英語) NRF2 inhibitors for NRF2-addicted cancers with phosphorylated p62
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人新潟大学 医歯薬系 教授 小松雅明
所属 役職 氏名： (英語) Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Professor,
Masaaki Komatsu

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

KEAP1-NRF2 システムは、細胞のストレス応答（抗酸化応答、解毒）に関わる遺伝子群を統一的に制御することにより、細胞を環境ストレスから防御する。KEAP1-NRF2 システムの体細胞変異が、肺腺がん、肺および頭頸部の扁平上皮がんなどの固形腫瘍において、高頻度で見つかっている。また、肝細胞がんでは、オートファジー異常によってリン酸化 p62 が蓄積し、KEAP1 機能が阻害されている。これらの体細胞変異やオートファジーの異常は、転写因子である NRF2 の恒常的な活性化をもたらし、がん細胞のストレス応答や薬物代謝を促進する。そのため、NRF2 活性化を伴うがん細胞は、抗がん剤や放射線治療に対する抵抗性を獲得し、患者の予後を著しく悪化させる。このような治療抵抗性がみられる悪性化がんの治療には、抗がん剤や放射線とともに NRF2 阻害剤を適用することが望ましい。本研究は、NRF2 阻害剤の開発を目指し、山本グループによる「KEAP1-NRF2 システムの体細胞変異を伴う治療抵抗性がんを標的とした NRF2 阻害剤の開発」と小松グループの「オートファジー異常を伴う治療抵抗性がんを標的とした NRF2 阻害剤の開発」の二つの軸で行っている。

平成 28 年度、山本グループではまず、NRF2 の活性化を伴うがん細胞で特異的に発現するマーカー分子（サロゲートマーカー）を取得するために、NRF2 活性化および非活性化がん細胞株を用いてメタボローム解析を行った。その結果、両細胞株間で変化が認められる 17 代謝物を見いだした。また、山本グループでは、KEAP1 体細胞変異をもつ肺腺がん細胞株を用いたスクリーニングによって NRF2 阻害活性をもつ化合物ハロフジノン(HF)を同定している。平成 28 年度は、NRF2 活性化を伴うがん細胞株(KYSE70、A549)、NRF2 活性化を伴わないがん細胞株(ABC1、COR-L105)、および非がん細胞株(BEAS-2B、NCC16-P11)を用いて、HF の抗がん剤感受性増強効果および毒性の評価を行った。まず HF 単剤投与による影響を検討したところ、非がん細胞ではがん細胞に比べて毒性が低いことが確認できた。次に、HF 単独では毒性を示さない濃度において、抗がん剤シスプラチンおよびドキシソルビシンとの併用投与を行ったところ、NRF2 活性化を伴うがん細胞において特異的に抗がん剤感受性の増強がみられた。このことから、HF とこれらの抗がん剤との併用投与による治療の有効性が示唆された。また、より詳細な抗がん剤感受性増強効果および毒性評価のために、NRF2 活性化肺腺がんモデルマウスの樹立を行った。さらに、HF 以外の NRF2 阻害剤を取得するために、新規のスクリーニングおよびスクリーニングで得た新規骨格化合物の最適化を進めた。

小松グループでは、蛍光標識したリン酸化 p62 ペプチドと KEAP1 DC ドメインのリコンビナントタンパク質を用いた蛍光偏光法によるスクリーニングにより、リン酸化 p62 と KEAP1 の結合を特異的に阻害する低分子化合物 K67 を同定している。ヒト肝細胞株の担癌モデルを用いた *in vivo* の薬効を確認したところ、K67 投与による有意な抗腫瘍効果を認めた。K67 の誘導体を作製した。アロステリックに阻害する化合物の取得のために、p62 リコンビナントタンパク質の精製を進めた。

KEAP1-NRF2 system serves as cell defense against oxidative and xenobiotic stresses. In several types of solid tumors such as lung adenocarcinoma, squamous cell carcinoma of lung, head and neck, somatic mutations in *KEAP1* and *NFE2L2* (encoding NRF2) genes have been identified. These mutations result in constitutive activation of NRF2 in cancer cells. In addition, aberrant accumulation of phosphorylated p62 is frequently observed in hepatocellular carcinoma. Phosphorylated p62 binds to KEAP1 and inhibits NRF2 degradation, which also results in constitutive activation of NRF2. NRF2 is a transcription factor that activates expression of genes including detoxifying enzyme genes, antioxidative stress genes, glutathione biosynthesis enzymes, ABC transporters and pentose phosphate pathway enzymes. Thereby, constitutive activation of NRF2 enhances the resistance of tumors to chemo- and radio-therapies. Indeed, cancer patients with NRF2-activated cancers exhibit poor prognosis. Therefore, NRF2 inhibitors would be effective and necessary therapeutic agents against cancer cells exhibiting NRF2 accumulation.

This project consists of two main axes. One is development of NRF2 inhibitors for tumors with somatic mutations of KEAP1-NRF2 system by Yamamoto group. The other is development of NRF2 inhibitors for tumors with defects of autophagy by Komatsu group.

In Yamamoto group, to identify specific makers for NRF2-addicted tumors (surrogate makers), we performed metabolome analysis using NRF2-addicted and non-addicted cancer cell lines. We found that the levels of 17 metabolites were different between NRF2-addicted and non-addicted cancer cell lines. In our previous project, we identified halofuginone (HF) as an NRF2 inhibitor by chemical library screening. HF represses protein synthesis via an amino acid starvation response elicited by inhibition of prolyl-tRNA synthetase. In this year, we examined efficacy and toxicity of HF using NRF2-addicted cancer cells, non-addicted cancer cells and normal epithelial cells. We found that HF treatment enhanced the sensitivity of NRF2-addicted cancer cells to anti-cancer drugs both *in vitro* and *in vivo*. In addition, we found that NRF2-addicted cancer cells are more susceptible to HF treatment than normal epithelial cells. These results demonstrate that HF serves as a chemo-sensitizer by inhibiting NRF2 accumulation in NRF2-addicted cancer cells.

Komatsu group has identified a chemical compound K67 by a fluorescence polarization-based high-throughput screening using recombinant Keap1 DC domain and phosphorylated peptide of p62. K67 binds to Keap1 and specifically inhibits the interaction between KEAP1 and p62, resulting in degradation of NRF2. We confirmed the anti-tumor activity of K67 in xenograft model. We then developed the derivatives of K67 and have a plan to test the activity in cells. To screen small compounds that inhibit the interaction between Keap1 and p62 allosterically, we purified p62 recombinant protein.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 32 件)

1. Saigusa D, Okamura Y, Motoike IN, Katoh Y, Kurosawa Y, Saijyo R, Koshiha S, Yasuda J, **Motohashi H**, Sugawara J, Tanabe O, Kinoshita K, **Yamamoto M**. Establishment of Protocols for Global Metabolomics by LC-MS for Biomarker Discovery. **PLoS One**. 11, e0160555, 2016.
2. Koshiha S, Motoike I, Kojima K, Hasegawa T, Shiota M, Saito T, Saigusa D, Danjoh I, Katsuoka F, Ogishima S, Kawai Y, Yamaguchi-Kabata Y, Sakurai M, Hirano S, Nakata J, Motohashi H, Hozawa A, Kuriyama S, Minegishi N, Nagasaki M, Takai-Igarashi T, Fuse N, Kiyomoto H, Sugawara J, Suzuki Y, Kure S, Yaegashi N, Tanabe O, Kinoshita K, Yasuda J, **Yamamoto M**. The structural origin of metabolic quantitative diversity. **Sci Rep**. 6, 31463, 2016
3. Yao W, Zhang JC, Ishima T, Dong C, Yang C, Ren Q, Ma M, Han M, Wu J, Sugauma H, Ushida Y, **Yamamoto M**, Hashimoto K. Role of Keap1-Nrf2 signaling in depression and dietary intake of glucoraphanin confers stress resilience in mice. **Sci Rep**. 6, 30659, 2016.
4. Chen Y, Xu Y, Zheng H, Fu J, Hou Y, Wang H, Zhang Q, **Yamamoto M**, Pi J. The role of nuclear factor E2-Related factor 2 and uncoupling protein 2 in glutathione metabolism: Evidence from an in vivo gene knockout study. **Biochem Biophys Res Commun**. 2016 478, 87-92.
5. Hadano S, Mitsui S, Pan L, Otomo A, Kubo M, Sato K, Ono S, Onodera W, Abe K, Chen X, Koike M, Uchiyama Y, Aoki M, Warabi E, **Yamamoto M**, Ishii T, Yanagawa T, Shang HF, Yoshii F. Functional links between SQSTM1 and ALS2 in the pathogenesis of ALS: cumulative impact on the protection against mutant SOD1-mediated motor dysfunction in mice. **Hum Mol Genet**. 2016 25, 3321-3340.
6. Pajares M, Jiménez-Moreno N, García-Yagüe AJ, Escoll M, de Ceballos ML, Van Leuven F, Rábano A, **Yamamoto M**, Rojo AI, Cuadrado A. Transcription factor NFE2L2/NRF2 is a regulator of macroautophagy genes. **Autophagy**. 2016, 12, 1902-1916.
7. Saito T, Ichimura Y, Taguchi K, Suzuki T, Mizushima T, Takagi K, Hirose Y, Nagahashi M, Iso T, Fukutomi T, Ohishi M, Endo K, Uemura T, Nishito Y, Okuda S, Obata M, Kouno T, Imamura R, Tada Y, Obata R, Yasuda D, Takahashi K, Fujimura T, Pi J, Lee MS, Ueno T, Ohe T, Mashino T, Wakai T, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Motohashi H, Waguri S, Soga T, **Yamamoto M**, Tanaka K, **Komatsu M**. p62/Sqstm1 promotes malignancy of HCV-positive hepatocellular carcinoma through Nrf2-dependent metabolic reprogramming. **Nat Commun**. 7, 12030, 2016.
8. Yasuda D, Nakajima M, Yuasa A, Obata R, Takahashi K, Ohe T, Ichimura Y, **Komatsu M**, **Yamamoto M**, Imamura R, Kojima H, Okabe T, Nagano T, Mashino T. Synthesis of Keap1-phosphorylated p62 and Keap1-Nrf2 protein-protein interaction inhibitors and their inhibitory activity. **Bioorg Med Chem Lett**. 2016, 26, 5956-5959.
9. Katsuoka F, Yamazaki H, **Yamamoto M**. Small Maf deficiency recapitulates the liver phenotypes of Nrf1- and Nrf2-deficient mice. **Genes Cells**. 2016, 21, 1309-1319.
10. Iso T, Suzuki T, Baird L, **Yamamoto M**. Absolute Amounts and Status of the Nrf2-Keap1-Cul3 Complex within Cells. **Mol Cell Biol**. 2016, 36, 3100-3112.

11. Nezu M, Souma T, Yu L, Suzuki T, Saigusa D, Ito S, Suzuki N, and **Yamamoto M**. Nrf2 hyperactivation in early-phase renal ischemia-reperfusion injury prevents tubular damage progression. **Kidney Int.** 2017, 91, 387-401.
12. Li YJ, Shimizu T, Shinkai Y, Hirata Y, Inagaki H, Takeda K, Azuma A, **Yamamoto M**, Kawada T. Nrf2 Regulates the Risk of a Diesel Exhaust Inhalation-Induced Immune Response during Bleomycin Lung Injury and Fibrosis in Mice. **Int J Mol Sci.** 2017, 18, E649.
13. Tode N, Kikuchi T, Sakakibara T, Hirano T, Inoue A, Ohkouchi S, Tamada T, Okazaki T, Koarai A, Sugiura H, Niihori T, Aoki Y, Nakayama K, Matsumoto K, Matsubara Y, **Yamamoto M**, Watanabe A, Nukiwa T, Ichinose M. Exome sequencing deciphers a germline MET mutation in familial epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer. **Cancer Sci.** in press
14. Higashi C, Kawaji A, Tsuda N, Hayashi M, Saito R, Yagishita Y, Suzuki T, Uruno A, Nakamura M, Nakao K, Furusako S, **Yamamoto M**. The novel Nrf2 inducer TFM-735 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. **Eur J Pharmacol.** 2017, 5, 76-84.
15. Suzuki T, Seki S, Hiramoto K, Naganuma E, Kobayashi EH, Yamaoka A, Baird L, Takahashi N, Sato H, **Yamamoto M**. Hyperactivation of Nrf2 in early tubular development induces nephrogenic diabetes insipidus. **Nat Commun.** 2017, 8, 14577.
16. Yagishita Y, Uruno A, Fukutomi T, Saito R, Saigusa D, Pi J, Fukamizu A, Sugiyama F, Takahashi S, **Yamamoto M**. Nrf2 Improves Leptin and Insulin Resistance Provoked by Hypothalamic Oxidative Stress. **Cell Rep.** 2017, 18, 2030-2044.
17. Tsuchida K, Tsujita T, Hayashi M, Ojima A, Keleku-Lukwete N, Katsuoka F, Otsuki A, Kikuchi H, Oshima Y, Suzuki M, **Yamamoto M**. Halofuginone enhances the chemo-sensitivity of cancer cells by suppressing NRF2 accumulation. **Free Radic Biol Med.** 2017, 103, 236-247.
18. Baird L, Tsujita T, Kobayashi EH, Funayama R, Nagashima T, Nakayama K, **Yamamoto M**. A Homeostatic Shift Facilitates Endoplasmic Reticulum Proteostasis through Transcriptional Integration of Proteostatic Stress Response Pathways. **Mol Cell Biol.** 2017, 37, e00439-16.
19. Hachiya T, Kamatani Y, Takahashi A, Hata J, Furukawa R, Shiwa Y, Yamaji T, Hara M, Tanno K, Ohmomo H, Ono K, Takashima N, Matsuda K, Wakai K, Sawada N, Iwasaki M, Yamagishi K, Ago T, Ninomiya T, Fukushima A, Hozawa A, Minegishi N, Satoh M, Endo R, Sasaki M, Sakata K, Kobayashi S, Ogasawara K, Nakamura M, Hitomi J, Kita Y, Tanaka K, Iso H, Kitazono T, Kubo M, Tanaka H, Tsugane S, Kiyohara Y, **Yamamoto M**, Sobue K, and Shimizu A. Genetic Predisposition to Ischemic Stroke: A Polygenic Risk Score. **Stroke** 2017, 48, 253-258.
20. Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Fujimura T, Aiba S, Nakayama K, Okuyama R, **Yamamoto M**. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. **Nat Immunol.** 2017, 18, 64-73.
21. Ano S, Panariti A, Allard B, O'Sullivan M, McGovern TK, Hamamoto Y, Ishii Y, **Yamamoto M**, Powell WS, Martin JG. Inflammation and airway hyperresponsiveness after chlorine exposure are prolonged by Nrf2 deficiency in mice. **Free Radic Biol Med.** 2017, 102, 1-15.
22. Yang H, Ni HM, Guo F, Ding Y, Shi YH, Lahiri P, Frohlich LF, Rulicke T, Smole C, Schmidt VC, Zatloukal K, Cui Y, **Komatsu M**, Fan J, Ding WX. Sequestosome 1/p62 Protein Is Associated with Autophagic Removal of Excess Hepatic Endoplasmic Reticulum in Mice. **J Biol Chem.** 2016 Sep 2;291(36):18663-74.

23. Muona M, Ishimura R, Laari A, Ichimura Y, Linnankivi T, Keski-Filppula R, Herva R, Rantala H, Paetau A, Pöyhönen M, Obata M, Uemura T, Karhu T, Bizen N, Takebayashi H, McKee S, Parker MJ, Akawi N, McRae J, Hurles ME; DDD Study., Kuismin O, Kurki MI, Anttonen AK, Tanaka K, Palotie A, Waguri S, Lehesjoki AE, **Komatsu M.** Biallelic Variants in UBA5 Link Dysfunctional UFM1 Ubiquitin-like Modifier Pathway to Severe Infantile-Onset Encephalopathy. **Am J Hum Genet.** 2016 Sep 1;99(3):683-94.
24. Dragich JM, Kuwajima T, Hirose-Ikeda M, Yoon MS, Eenjes E, Bosco JR, Fox LM, Lystad AH, Oo TF, Yarygina O, Mita T, Waguri S, Ichimura Y, **Komatsu M.** Simonsen A, Burke RE, Mason CA, Yamamoto A. Autophagy linked FYVE (Alfy/WDFY3) is required for establishing neuronal connectivity in the mammalian brain. **Elife.** 2016 Sep 20;5. pii: e14810.
25. Lee DH, Han DH, Nam KT, Park JS, Kim SH, Lee M, Kim G, Min BS, Cha BS, Lee YS, Sung SH, Jeong H, Ji HW, Lee MJ, Lee JS, Lee HY, Chun Y, Kim J, **Komatsu M.** Lee YH, Bae SH. Ezetimibe, an NPC1L1 inhibitor, is a potent Nrf2 activator that protects mice from diet-induced nonalcoholic steatohepatitis. **Free Radic Biol Med.** 2016 Oct;99:520-532.
26. Ye X, Zhou Q, Matsumoto Y, Moriyama M, Kageyama S, **Komatsu M.** Satoh S, Tsuchida M, Saijo Y. Inhibition of Glutaminolysis Inhibits Cell Growth via Down-regulating Mtorc1 Signaling in Lung Squamous Cell Carcinoma. **Anticancer Res.** 2016 Nov;36(11):6021-6029.
27. Katsuragi Y, Ichimura Y, **Komatsu M.** Regulation of the Keap1–Nrf2 pathway by p62/SQSTM1 **Curr Opin Toxicol.** 2016 Dec 1: 54-61.
28. Ishimura R, Obata M, Kageyama S, Daniel J, Tanaka K, **Komatsu M.** A novel approach to assess the ubiquitin-fold modifier 1-system in cells. **FEBS Lett.** 2017 Jan;591(1):196-204.
29. Ueno T, **Komatsu M.** Autophagy in the liver: functions in health and disease. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.** 2017 Mar;14(3):170-184.
30. Peng H, Yang J, Li G, You Q, Han W, Li T, Gao D, Xie X, Lee BH, Du J, Hou J, Zhang T, Rao H, Huang Y, Li Q, Zeng R, Hui L, Wang H, Xia Q, Zhang X, He Y, **Komatsu M.** Dikic I, Finley D, Hu R. Ubiquitylation of p62/sequestosome1 activates its autophagy receptor function and controls selective autophagy upon ubiquitin stress. **Cell Res.** 2017 Mar 21.
31. van Wijk SJJ, Fricke F, Herhaus L, Gupta J, Hötte K, Pampaloni F, Grumati P, Kaulich M, Sou YS, **Komatsu M.** Greten FR, Fulda S, Heilemann M, Dikic I. Linear ubiquitination of cytosolic Salmonella Typhimurium activates NF-κB and restricts bacterial proliferation. **Nat Microbiol.** 2017 May 8;2:17066.
32. Koike M, Shibata M, Sunabori T, Yamaguchi J, Sakimura K, **Komatsu M.** Tanaka K, Uchiyama Y. Purkinje Cells Are More Vulnerable to the Specific Depletion of Cathepsin D Than to That of Atg7. **Am J Pathol.** 2017 May 11. pii: S0002-9440(17)30233-X.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. **Yamamoto M.** “*The NRF2 Antioxidant Response System in Biology and Medicine*”, Centre hospitalier universitaire Vaudois, Lausanne, May 31, 2016 (口頭、国外)
2. **Yamamoto M.** “*The origin and fate of renal Epo-producing cells in health and disease*”, the 6th International NCCR Kidney.CH Symposium, University Hospital Zurich, June 1, 2016 (口頭、国外)
3. **Yamamoto M.** “*The NRF2 Antioxidant Response System in Biology and Medicine*”, Karolinska Seminar, Karolinska Institute, June 3, 2016 (口頭、国外)
4. **Yamamoto M.** “*The NRF2 Antioxidant Response System in Biology and Medicine*”, University of Caligali, Sardinia, June 6, 2016 (口頭、国外)
5. **Yamamoto M.** “*Impact of Keap1-Nrf2 system for toxicology and drug development*”, International ISSX Meeting in Busan, BEXCO Convention hall 2F 205, June 13, 2016 山本雅之 「低酸素および酸化ストレスに対する生体応答機構について」、大日本住友製薬講演会、大日本住友製薬大阪研究所, 2016年6月24日 (口頭、国内)
6. 山本雅之 「The Keap1-Nrf2 system and lung diseases」、日本毒性学会学術年会、ウインクあいち (愛知県産業労働センター)、2016年6月29日 (口頭、国内)
7. 山本雅之 「Keap1-Nrf2 酸化ストレス応答系の分子基盤」、名古屋大学生命農学研究科 院生向けセミナー、名古屋大学農学部, 2016年6月29日 (口頭、国内)
8. 山本雅之 「Keap1-Nrf2 制御システムの発見による毒性学への貢献」、日本毒性学会学術年会特別賞受賞講演、ウインクあいち (愛知県産業労働センター)、2016年6月30日 (口頭、国内)
9. **Yamamoto M.** “*Molecular Basis of Environmental Stress Response and Relation to Integrated Biobank*”, NHRI-ToMMo Conference@ToMMo, 東北大学医学部 6号館, July15, 2016 (口頭、国内)
10. 山本雅之 「Keap1-Nrf2 制御システムと疾患」、25回日本 CellDeath 学会特別講演 1, 大井町きゅりあん (1階小ホール), 2016年9月10日 (口頭、国内)
11. **Yamamoto M.** “*Amelioration of inflammation and tissue damage in sickle cell disease by Nrf2 activation*”, 20th Hb Switching Conference, Asilomar Conference Grounds, U.S.A., September 17, 2016 (口頭、国外)
12. **Yamamoto M.** “*Molecular Mechanisms of the Environmental Stress Response*”, NHRI Special lecture, NHRI Zhunan Campus, September 20, 2016 (口頭、国外)
13. 山本雅之 「生体の酸化・親電子性物質ストレス応答の分子基盤」、第46回日本腎臓学会東部学術大会、神戸ポートピアホテル 本館地下1階偕楽2, 2016年10月8日 (口頭、国内)
14. **Yamamoto M.** “*Molecular Basis of the KEAP1-NRF2 Antioxidant Gene Regulatory System*”, the 6th International NCCR Kidney.CH Symposium, University of Salamanca, October 17, 2016 (口頭、国外)
15. **Yamamoto M.** “*The Keap1-Nrf2 System and Cancer Development*”, CNIO, October 18, 2016 (口頭、国外)
16. **Yamamoto M.** “*NRF2 and inflammatory brain diseases*”, Alzheimer’s Foundation Reina Sofia, October 19, 2016 (口頭、国外)
17. **Yamamoto M.** “*Roles Keap1-Nrf2 System Plays in Preventing Organ Damage and Inflammation of Sickle Cell Disease*”, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, October 20, 2016 (口頭、国外)

18. 山本雅之 「Molecular Basis of the Keap1-Nrf2 System Regulating Environmental Stress Response」, 日本研究皮膚科学会 第 41 回年次学術大会・総会, 仙台国際センター, 2016 年 12 月 10 日 (口頭、国内)
19. 鈴木隆史, 山本雅之 「Keap1 の反応性システイン残基による多様なストレス感知機構」, 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会 シンポジウム S2-4, 仙台, 2016 年 8 月 30-31 日 (口頭、国内)
20. 鈴木隆史, 山本雅之 「Keap1 センサーシステイン残基による多様なストレス感知機構」 第 89 回日本生化学会大会 シンポジウム 3S15-1, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (口頭、国内)
21. Hiroki Sekine, Keito Okazaki, Nao Ota, Hiroki Shima, Yasutake Katoh, Norio Suzuki, Kazuhiko Igarashi, Mitsuhiro Ito, Masayuki Yamamoto, Hozumi Motohashi. “The Mediator subunit MED16 transduces NRF2-activating signals into antioxidant gene expression.” 第 145 回加齢研集談会, 加齢医学研究所 スマート・エイジング国際共同研究センター, 国際会議室, 仙台, 2016 年 1 月 22 日 (口頭発表、国内)
22. Nadine Keleku-Lukwete, Harit Panda, Mikiko Suzuki, Masayuki Yamamoto. *Amplification of Nrf2 signaling in sickle cell mice contributes to the disease improvement.* AMED-CREST 慢性炎症領域 若手研究者報告会, 大阪アカデミア 大阪, 2016 年 6 月 15-16 日 (口頭発表、国内)
23. Saitoh F, Kamino T, Nakahara M, Mizuno T, Takeuchi K, Arai Y, Chiyoda K, Kawamoto M, Maeda Y, Higashi C, Hayashi M, Tsuda N, Kawaji A, Murai T, Uchida K, Kamiya M, Naba H, Nakao K, Furusako S, Uruno A, Yamamoto M. *Identification and Evaluation of Isothiazole-Based Novel Nrf2 inducers.* The 35th National Medicinal Chemistry Symposium, Chicago, June 26-29, 2016 (口頭発表、国外)
24. 田口恵子, 増井紗帆, 山本雅之. Nrf2 の恒常的活性化はへム合成阻害剤による肝毒性を軽減する. 第 43 回日本毒性学会学術年会、ウイंकあいち, 名古屋, 2016 年 6 月 29 日-7 月 1 日 (口頭、国内)
25. Keiko Taguchi, Masaaki Komatsu, Masayuki Yamamoto. *Nrf2 is a critical factor for hepatocellular adenoma in impaired autophagy.* CHÂTERAISÉ Gateaux Kingdom SAPPORO, Jul 5-8, 2016 (Poster、国内)
26. Shin Hamada, Atsushi Masamune, Keiko Taguchi, Masayuki Yamamoto, Tooru Shimosegawa. *Impact of Nrf2 on pancreatic carcinogenesis in mice.* The 20th meeting of the International Association of Pancreatology (IAP), Sendai, Aug 4-7, 2016 (ポスター発表、国内)
27. Seizo Koshiba, Satoru Watanabe, Masaomi Ikari, Natsuko Matsuda, Tatsuo Iso, Tatafumi Suzuki, Masayuki Yamamoto, and Tananori Kigawa. *Protein 19F Labeling Strategy for In-Cell NMR and Functional Analyses.* XXVIIth ICMRBS, Kyoto, Aug 21-26, 2016 (Poster、国内)
28. Takanori Hidaka, Eri H Kobayashi, Takafumi Suzuki, Masayuki Yamamoto. *Air pollution activates Aryl hydrocarbon receptor of un-differentiated keratinocytes, leading to Atopic dermatitis-like pathologiesn.* 46th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research. the Technical University of Munich, Munich, Germany, September 7-10, 2016 (Oral& Poster、国外)
29. 一戸理沙, 田口恵子, 山本雅之. Nrf2 は Pten 欠失による脂肪肝炎から肝臓がんへの進展に関与する. フォーラム 2016: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 昭和大学, 東京, 2016 年 9 月 10 日 (口頭・ポスター、国内)
30. 増井紗帆, 田口恵子, 山本雅之. Nrf2 はへム合成阻害剤による肝毒性を防御する. フォーラム 2016: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 昭和大学, 東京, 2016 年 9 月 10 日 (口頭・ポスター、国内)

31. Higashi C, Hayashi M, Tsuda N, Kawaji A, Nakao K, Satoh F, Nakamura M, Furusako S, Saito R, Suzuki T, Uruno A, **Yamamoto M**. *A novel Nrf2 inducer TFM-735 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in mice*. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, London, September 14-17, 2016 (Poster、国外)
32. Nezu M, Souma T, Yu L, Sekine H, Moriguchi T, Takahashi N, Ito S, Suzuki N, **Yamamoto M**. *Nrf2 deficiency alleviates perinatal complications in pregnancy-associated hypertension mice via enhancing placental angiogenesis*. The 26th Meeting of International Society of Hypertension, Seoul, Korea, Sep 24-26, 2016 (**Oral Presentation Silver Award**、国外)
33. 池畑広伸, 山田亮太郎, **山本雅之**. 紫外線ゲノム毒性に対する KEAP1-NRF2 系の皮膚防護能. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (ポスター発表、国内)
34. 吉田瑛紀, 鈴木隆史, 長沼絵理子, 小林枝里, 守田匡伸, **山本雅之**. Nrf2 活性化は骨形成低下を引き起こす. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (ポスター発表、国内)
35. 小林枝里, 鈴木隆史, 舟山亮, 長嶋剛史, 中山啓子, **山本雅之**. 転写因子 Nrf2 による炎症性サイトカイン遺伝子の転写阻害. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (ポスター&口頭発表、国内)
36. 日高高徳, 小林枝里, 鈴木隆史, **山本雅之**. *Air pollution induces Atopic dermatitis-like pathologies via Aryl hydrocarbon receptor*. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (ポスター発表、国内)
37. Harit Panda, Nadine Keleku-Lukwete, 鈴木未来子, **山本雅之**. *Sulforaphane improves inflammation and organ damage in sickle cell disease by Keap1-Nrf2 pathway*. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (口頭発表&ポスター発表、国内)
38. 林真貴子, 森口尚, 鈴木未来子, 小林枝里, **山本雅之**. 生体防御因子 Nrf2 の遺伝的および薬剤誘導的活性化は多発性硬化症の症状を改善する. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (口頭発表&ポスター発表、国内)
39. 土田恒平, 鈴木未来子, 林真貴子, 辻田忠志, **山本雅之**. 難治性がんに対する NRF2 を標的とした治療法の開発. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (ポスター発表、国内)
40. Nadine Keleku-Lukwete, Harit Panda, 長沼絵理子, 鈴木未来子, **山本雅之**. *Insight mechanism underlying the importance of Nrf2 in sickle cell disease*. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (ポスター発表、国内)
41. 宇留野晃, 柳下陽子, **山本雅之**. 糖尿病における Keap1-Nrf2 系の役割, 第 89 回日本生化学会大会, 「日本糖尿病学会共催シンポジウム 病気と生化学: 個体レベルでの糖代謝調節機構と糖尿病」, 仙台国際センター, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (口頭発表、国内)
42. 相川享, 宇留野晃, 柳下陽子, **山本雅之**. Nrf2 によるグリコーゲン分枝鎖酵素遺伝子発現制御機構の解明, 第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (ポスター発表、国内)
43. 一戸理沙, 田口恵子, **山本雅之**. Keap1 欠失による Nrf2 非依存的な Pten 発現上昇と肝病態抑制. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター, 2016 年 9 月 25-27 日 (ポスター、国内)
44. 田口恵子, 小松雅明, **山本雅之**. オートファジーの破綻による肝腫瘍と Keap1-Nrf2 システム. 第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター, 2016 年 9 月 25-27 日 (ポスター、国内)

45. 大槻晃史, 鈴木未来子, 勝岡史城, 守田匡伸, 清水律子, 山本雅之. 生体の酸化ストレス防御において Nrf2-sMaf ヘテロ二量体によって認識される特殊なシス配列の重要性.第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (ポスター、国内)
46. 勝岡史城, 山寄博未, 山本雅之. 肝臓特異的小 Maf 群因子欠失マウスは脂肪肝を呈し、Nrf1 ならびに Nrf2 依存的な遺伝子の発現制御不全を示す.第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (ポスター、国内)
47. 小柴生造, 三枝大輔, 元池育子, 小島要, 城田松之, 齊藤智, 勝岡史城, 河合洋介, 山口由美, 田邊修, 長崎正郎, 安田純, 木下賢吾, 山本雅之.日本人多層オミックス参照パネルの拡張.第 89 回日本生化学会大会, 仙台国際センター, 仙台, 2016 年 9 月 25-27 日 (口頭発表、国内)
48. 柘津昌広, 相馬友和, 干 磊, 伊藤貞嘉, 高橋信行, 鈴木教郎, 山本雅之. 妊娠高血圧マウスでは、Nrf2 の欠損は、胎盤血管の発育を促し、周産期合併症を改善させる. 第 39 回日本高血圧学会総会, 仙台国際センター, 仙台, 2016 年 9 月 30 日-10 月 2 日 (口頭発表、国内)
49. 佐藤 大希, 森口 尚, 六反 啓文, 海老名 雅人, 柴田 龍弘, 山本 雅之. 抗酸化ストレス転写因子 Nrf2 過剰発現マウスの著明な肺発癌抑制能を誘導する機構.第 75 回 日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 横浜, 2016 年 10 月 7 日 (ポスター発表、国内)
50. 田口恵子, 鈴木隆史, 山本雅之. オートファジー破綻がもたらす病態の Nrf2 を標的とした治療戦略.第 10 回オートファジー研究会・第 4 回新学術「オートファジー」班会議, NASPA ニューオータータニ, 越後湯沢, 2016 年 10 月 14-15 日 (口頭、国内)
51. 齊藤文彦, 神野智之, 中原基, 水野貴志, 竹内勝俊, 荒井ゆかり, 千代田幸治, 川本雅毅, 前田能崇, 東知佳, 林真貴子, 津田直人, 河路淳子, 村井武彦, 内田一也, 神谷昌嗣, 那波弘康, 中尾一成, 古迫正司, 宇留野晃, 山本雅之. イソチアゾール骨格を有する新規 Nrf2 活性化剤の創製. 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, つくば, 2016 年 11 月 30 日 (口頭発表、国内)
52. 小柴生造, 渡部暁, 碓正臣, 松田夏子, 磯達郎, 鈴木隆史, 木川隆則, 山本雅之. 19F 標識技術を利用した Keap1-Nrf2 タンパク質の構造機能解析.第 39 回 日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜. 横浜, 2016 年 12 月 1 日 (ポスター発表、国内)
53. Takanori Hidaka, Eri H Kobayashi, Takafumi Suzuki, and Masayuki Yamamoto. *Air pollution activates Aryl hydrocarbon receptor in murine epidermis, leading to Atopic dermatitis-like pathologies*. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Sendai international center, Sendai, Japan, December 9-11, 2016 (Oral&Poster、国内)
54. 福島誠, 長島隆一, 小齋仁美, 小山内七恵, 本橋ほづみ, 山本雅之, 田中伸幸. Nrf2 は NLRP3 インフラマソーム活性化を介して黄色ブドウ球菌感染を制御する. 第 70 回日本細菌学会東北支部会. 北里大学獣医学部 十和田. 2016.8.18-19. (口頭、国内)
55. 長島隆一, 福島誠, 小齋仁美, 本橋ほづみ, 山本雅之, 田中伸幸. Nrf2 による 2 型自然リンパ球 (ILC2) 制御の可能性. 第 70 回日本細菌学会東北支部会. 北里大学獣医学部 十和田. 2016.8.18-19. (口頭、国内)
56. 鈴木琢磨, 村上昌平, 山本雅之, 張替秀郎, 本橋ほづみ. NRF2 の活性化がもたらす自己免疫疾患の慢性炎症改善作用. 第 89 回日本生化学会大会合同大会. 仙台国際センター. 仙台. 2016.9.25-27. (ポスター、国内)
57. 岡崎慶斗, 関根弘樹, 勝岡史城, 植野和子, 長崎正朗, 山本雅之, 本橋ほづみ. がん細胞における NRF2 依存性転写活性化機構のゲノムワイドな解析. 第 89 回日本生化学会大会合同大会. 仙台国際センター. 仙台. 2016.9.25-27. (ポスター、国内)

58. 関根弘樹、加藤幸一郎、福田愛菜、鈴木教郎、辻田忠志、岡崎慶斗、Md. Morshedul Alam、小林聡、山本雅之、本橋ほづみ. 転写因子 NRF1 の OGT-HCF-1 複合体を介した分解制御機構. 第 89 回日本生化学会大会合同大会. 仙台国際センター. 仙台. 2016.9.25-27. (ポスター、国内)
59. 村上昌平、山本雅之、本橋ほづみ. 造血幹細胞における KEAP1-NRF2 制御系の機能解析. 第 89 回日本生化学会大会合同大会. 仙台国際センター. 仙台. 2016.9.25-27. (ポスター、国内)
60. 長島隆一、小齋仁美、小嶋克彦、竹下敏一、本橋ほづみ、山本雅之、田中伸幸. Nrf2 は NLRP3 インフラマソーム活性化を介して黄色ブドウ球菌感染を制御する. Nrf2 は NALP3 インフラマソーム活性化を介して黄色ブドウ球菌感染を制御する. 第 90 回日本細菌学会総会 2017.3.21. 仙台国際会議場 仙台 (ポスター、国内)
61. 小松雅明 「オートファジー欠損マウスからわかったこと」疾患細胞生物研究会、徳島大学医学部、2017 年 3 月 23 日 (口頭、国内)
62. 小松雅明 「オートファジー欠損マウスからわかったこと」第 33 回高峰カンファレンス、如水会館、2017 年 3 月 13 日 (口頭、国内)
63. 小松雅明 「オートファジーのメカニズムから考えるがん治療」日経バイオテクプロフェッショナルセミナー オートファジーを標的とする創薬 化粧品開発の可能性、新橋東急ビル、2017 年 3 月 6 日 (口頭、国内)
64. 小松雅明 「肝特異的オートファジー欠損マウスからわかったこと：オートファジーの異常とがん」第 13 回酸化ストレスと肝研究会、ホテルレオパレス博多、2017 年 2 月 2 日 (口頭、国内)
65. 小松雅明 「オートファジー関連タンパク質修飾システム：その異常と病態」国際高等研究所プロジェクト「生命活動を生体高分子への修飾から俯瞰する」、国際高等研究所、2017 年 1 月 23 ~24 日 (口頭、国内)
66. 小松雅明 「オートファジー選択的基質 p62/SQSTM1 によるがん代謝再編成」日本生化学会 シンポジウム オートファジーのマシナリーと機能、仙台国際センター、2016 年 9 月 24~27 日 (口頭、国内)
67. 小松雅明 「肝特異的オートファジー欠損マウスからわかったこと」第 25 回日本肝臓医生物学研究会、ナスパニューオータニ、2016 年 9 月 17 日 (口頭、国内)
68. **Komatsu M.** "Pathophysiological roles of autophagy in mice", International Symposium of the Center for Animal Disease Models 2016, Tokyo Garden Palace, July 16, 2016 (口頭、国内)
69. 小松雅明 「オートファジーの異常と疾患」第 35 回分子病理研究会、慶應義塾大学、2016 年 7 月 15 日 (口頭、国内)
70. 小松雅明 「p62/Sqstm1 regulates glucose and glutamine metabolisms through a transcription-factor NRF2」第 4 回がん代謝研究会、かごしま県民交流センター、2016 年 7 月 7~8 日 (口頭、国内)
71. **Komatsu M.** "p62/Sqstm1 regulates glucose and glutamine metabolisms through a transcription-factor NRF2" Keystone Symposium on Autophagy: Molecular and Physiological Mechanism、Whistler British Columbia Canada、5th-9th June 2016 (口頭、国外)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 山本雅之 「環境ストレス応答の分子基盤」、第 57 回 新潟生化学懇話会、新潟大学新潟医療人育成センター、2016 年 6 月 25 日（国内）
2. 山本雅之 「震災復興と生化学」、第 89 回日本生化学会大会市民公開講座、2016 年 9 月 24 日（国内）
3. 山本雅之 「環境ストレス応答制御の分子基盤と疾患」、長崎ブリックホール、2017 年 3 月 17 日（国内）

(4) 特許出願

該当なし