

癌抑制因子 p53 の新たな細胞制御機構の解析

所属機関 日本医科大学老人病研究所

研究者名 田中 信之

《研究の概要》

癌抑制因子 p53 の新たな細胞制御機構の解析については、以下の研究を行い、成果を挙げた。p53 は代表的な癌抑制因子であり、DNA 損傷刺激に応答して細胞周期の停止やアポトーシスの誘導に関わる標的遺伝子群の発現誘導を行なっている転写活性化因子である。p53 の生理機能は多彩ですが、癌遺伝子を遺伝子導入した正常線維芽細胞に選択的にアポトーシスや老化を誘導することで、これらの細胞を排除することが確かめられている。従って、このような癌遺伝子が活性化した細胞-その細胞自体はまだ癌細胞としての性質を持ってはいないが、将来的に癌細胞に変化しやすくなった細胞-を排除することが癌化の抑制に重要であると考えられ、p53 の機能を解析することで癌化の分子機構を明らかにすることを目的とした。我々は、まず p53 の新たな標的遺伝子#130 を同定した。この遺伝子産物は、複合型ユビキチンリガーゼ E3 のサブユニットである cullin3 と結合して基質特異的なアダプター分子として機能する分子であることを見いだすと共に、この分子の標的となって分解される蛋白を#130BP-1 同定した。これらの分子の機能を解析した結果、#130BP-1 が分裂期の中心体に局在し、分裂期キナーゼである Aurora-A と結合してそのキナーゼ活性を増強する新規の活性化因子であることを見いだした。更に、#130 は#130BP-1 及び Aurora-A と 3 量体を形成し、結果として Aurora-A の分解を誘導すると共にその活性も阻害することを明らかにし、p53 による分裂期制御の一端を明らかにした。また、食道癌、胃癌、肺癌等多くの癌細胞で恒常的に活性が亢進している Hedgehog シグナルが p53 の分解を促進する現象を初めて発見した。興味あることに Hedgehog シグナルの活性化により細胞増殖の促進が見られると同時に、DNA 複製ストレス（オンコジェニックストレス）の主体と考えられている DNA 損傷応答が誘導された。これらの結果から、Hedgehog シグナルの活性化はそれ自身では細胞増殖を誘導するが、同時に活性化されるオンコジェニックストレスに対しては、その標的である p53 の機能を抑制することで、p53 による癌化の監視機構を逃れる様に働いていることを明らかにし、癌化の促進因子として機能していることを見出した。更に、p53 が癌化の誘導に関わると考えられている転写因子 NF- κ B を抑制すること、p53 欠損細胞ではこの抑制がないことを見いだした。更に、p53 欠損 MEF は癌遺伝子を単独で遺伝子導入するのみでトランスフォームするが、NF- κ B/p65 を同時に欠損した細胞ではこの現象が見られず、p53 欠損細胞での癌遺伝子によるトランスフォーメーションには NF- κ B が必須であることを明らかにすると共に、glucose transporter である GLUT3 の発現が NF- κ B によって誘導されること、GLUT3 の発現の亢進がこの現象に重要であることを見いだした。

共同研究者

佐藤（織田） 恵理	日本医科大学老人病研究所	p53 標的遺伝子の単離と機能解析 講師
飛梅 圭	日本医科大学老人病研究所	p53 シグナルとその機能解析 講師
阿部芳憲	日本医科大学老人病研究所	癌化過程での p53 の制御の解析 助手

I 研究目的

代表的な癌抑制因子である p53 は、標的遺伝子群の発現誘導を介して細胞周期、アポトーシスの制御を行っており、これらの生理機能の総和として癌化を抑制していると考えられている。p53 タンパクはユビキチンリガーゼである Mdm2 によって恒常的に分解されているが、DNA 損傷等のストレスに応答してリン酸化やアセチル化等の修飾を受けて Mdm2 と結合することが出来なくなり核内に蓄積することで、標的遺伝子の転写を誘導する。多くのヒト癌細胞で p53 遺伝子の変異が報告されているが、実際に p53 が癌化の抑制に重要であることは、p53 遺伝子欠損マウスが高頻度に腫瘍が発生することから証明されている。p53 による癌化の抑制機構として遺伝子の変異を抑制する、染色体の安定性を保つことが考えられている。実際、p53 は DNA 損傷刺激に応答して誘導され、細胞周期を G1 及び G2 期で停止させる作用（チェックポイント制御）を持っている。同時に p53 は DNA 修復の制御に関わる遺伝子群の発現を誘導し、細胞周期が静止している間に DNA 修復を完了させると考えられている。p53 の機能が欠損した細胞では、この様なチェックポイント制御と DNA 修復の促進が起きないために DNA の損傷→変異が残りやすく、結果として遺伝子変異が起こりやすくなり癌化につながると考えられる。このような作用に加えて、p53 欠損マウス由来の胎児繊維芽細胞を用いた実験から、癌遺伝子が活性化した細胞を p53 が積極的に排除する機構が存在することが明らかになっている。

正常の繊維芽細胞は、DNA 損傷刺激によって細胞周期が停止するが、c-myc、活性化型 ras、アデノウイルス E1A 等の癌遺伝子を導入した細胞は DNA 損傷刺激が加わると速やかにアポトーシスが誘導されることが報告されている。また、活性化型 ras 遺伝子を導入したマウス胎児繊維芽細胞は 1 週間ほど継代すると老化（senescence）様の形態をとって細胞増殖が停止する。癌遺伝子を単独で導入した細胞は、それ自体ではトランスフォームして腫瘍形成能を獲得することはないが、将来的に他の遺伝子に変異が蓄積することで癌化しやすくなっていると考えられる。p53 はこのような癌遺伝子が活性化した細胞に特異的に、アポトーシスや老化を誘導することで積極的に排除する機構を持っており、このことも重要な癌化の抑制機構であると考えられる。一方で、p53 が欠損したマウス胎児繊維芽細胞は癌遺伝子を単独で導入するのみで腫瘍形成能を獲得する。

癌遺伝子が活性化したあるいは導入した細胞で p53 が活性化される機構は、癌遺伝子の活性化による Rb ファミリーファミリー分子の不活性化による転写因子 E2F の活性化、E2F による Arf の転写誘導、Arf による Mdm2 の抑制の結果として p53 が誘導されるとも考えられていたが、最近の報告から (Nature, vol. 434, pp864-870, 2005) 早期の腫瘍組織や癌遺伝子を導入した細胞では DNA 損傷応答と同じ ATM/ATR や Chk1/2 の活性化がおきていることが報告された。これはまさに p53 を活性化する経路であり、癌遺伝子導入細胞での増殖誘導ストレス (いわゆるオンコジェニックストレス) の実態が明らかになりつつあると考えられる。申請者は、癌化の研究を行う過程で活性化型 ras 遺伝子によるアポトーシスの誘導及び p53 欠損細胞ではこのアポトーシスが誘導されないと共にこの細胞が活性化型 ras 遺伝子単独でトランスフォームするということを発見し報告した (Cell, vol. 77, pp. 829-839, 1994)。更に、p53 による癌遺伝子活性化細胞の排除機構を解析する過程で p53 によって発現誘導される新規 Bcl-2 ファミリー分子 Noxa を同定しその機能を解析してきた (Science, vol. 288, pp1053-1058, 2000; Genes Dev., vol. 17, pp. 2233-2238, 2003)。これらの解析を続けるなかで、p53 が正常に働いている細胞で癌遺伝子が活性化した際に、どのようにして p53 による監視機構をすりぬけて細胞は癌化するのであろうか、また p53 欠損細胞では癌遺伝子単独でトランスフォームするがこの機構はどのようなものであるかに興味をもった。

これらの実績の基に、どのようにして p53 が癌を抑制しているか、言い換えると、p53 が癌遺伝子の活性化によって細胞制御系の破綻した細胞を排除するかを明らかにすることを試みた。Noxa や PUMA は代表的な p53 依存性アポトーシスを起す癌遺伝子の活性化によってその発現が変化するものではない。そこで、Noxa や PUMA によるアポトーシスの誘導を増強させるように働く p53 誘導性遺伝子を検討した結果、新たな遺伝子 (#130) を同定した。興味有ることに、#130 は複合型ユビキチンリガーゼ E3 を構成する蛋白の中で特異的基質を認識して結合するアダプター分子として働く一群の蛋白に相当するものであった。更に、我々は同様の構造を持つ別の蛋白をコードする p53 標的遺伝子も同定している。この事から、p53 が標的遺伝子群の発現誘導することに加えて、特異的な複数の蛋白を分解することで、その生理作用を発揮させるという新たな機構を見出した。本研究は、これらの成果を基に、p53 による特異的な蛋白分解作用が、いかにしてアポトーシスや癌の抑制をはじめとする p53 の作用を制御しているかを明らかにすることを目的としている。p53 による癌の抑制機構の解明は、癌の制圧を目指す上で極めて重要な研究課題であり、p53 の新たな癌制御の分子機構を解明することは、癌の治療を目指す上で重要な分子標的を提示する上で、極めて重要であると考えている。

II 研究計画および材料と方法

#130 は、p53 依存性に発現誘導される遺伝子の産物であり、遺伝子のプロモーター部位には p53 結合部位が存在する。蛋白の構造は N 末に BTB ドメインを有し、C 端に Kelch リピートが存在する。解析の結果、#130 は複合型ユビキチンリガーゼ E3 のサブユニットを構成する Roc1 及び cullin3 と 3 量体を形成することを見出した。細胞に強制発現させると弱

いながらアポトーシス誘導作用がみられるが、Noxa や PUMA と同時に発現させるとこれらの分子のアポトーシス誘導作用を増強するように働いた。更に、同じ構造をもつ#180 も p53 誘導性遺伝子として同定している。そこで、#130 が認識する基質を同定する：この目的のために、アポトーシス関連因子の蛋白の発現が、#130 を発現させることで変化するかを解析し、その標的と思われる分子を同定している。この分子が実際に#130 の Kelch repeat と結合して分解されるかを解析する。更に、#130 と結合する新たな分子の同定を結合蛋白の精製と yeast two-hybrid 法の両面から行う。更に、#130 の機能を破壊したときに p53 の生理作用に及ぼす影響を解析する：この解析は RNAi による機能破壊実験が必要であり、その効果を判定するために現在#130 の抗体を作製している。抗体が出来次第、細胞に p53 及び#130 siRNA を導入し、#130 が誘導されない細胞で p53 の機能が同変化するかをアポトーシス誘導作用を中心に解析する。同時に、cullin3 と結合する BTB ドメインを欠失した mutant #130 は、その特異的な基質に対して dominant negative に作用することが期待される。そこで、mutant #130 発現系を構築し、p53 の生理作用に及ぼす影響を解析する。同時に、癌化の過程では多くの癌遺伝子の活性化が段階的に起こるが、大腸癌の多段階発癌モデルやマウスの実験的皮膚発癌の系を始めとする多くの結果から、p53 遺伝子の変異は癌化の後期、即ち良性の腫瘍が悪性化する段階で起こることが多いと推測されている。従って、癌化の初期過程では癌遺伝子活性化に対しての p53 の監視機構を逃れるために何らかの p53 活性を低下させるシグナルが関わっているのではないかと想像されるが、そのことに関してあまり報告はない。そこで、癌化の過程において、p53 の機能を抑制するようなシグナルが存在するのか、それはどのような機構で制御さえているのかを明らかにし、癌化の分子機構を解明しようと考えている。

III 研究結果

1. p53 の新たな標的遺伝子#130 を同定している。この遺伝子産物は、複合型ユビキチンリガーゼ E3 のサブユニットである cullin3 と結合して基質特異的なアダプター分子として機能する分子であることを見いだすと共に、yeast two-hybrid によりこの分子の標的となって分解される蛋白を#130BP-1 同定した。#130 を強制発現させると G2/M 停止が誘導され、その後アポトーシスが誘導されることを見いだしており、その分子機構を解析した。その結果、#130BP-1 が分裂期の中心体に局在し、分裂期キナーゼである Aurora-A と結合してそのキナーゼ活性を増強する新規の活性化因子であることを見いだした。更に、#130 は #130BP-1 及び Aurora-A と 3 量体を形成し、結果として Aurora-A の分解を誘導すると共にその活性も阻害すること、Aurora-B と結合して抑制することを、細胞を用いた解析及び in vitro kinase assay で明らかにした。RNAi による機能破壊実験では、#130 の発現を抑制すると染色体分配の遅延及び細胞分裂時の midbody の切断が十分に起こらずに多核化することが見いだされた。この現象は Aurora-B の正常な分解が起こらないことによるものと考えられた。更に、細胞にノコダゾール処理を行うと、p53 が正常に存在すればスピンドルチェックポイントが働いて分裂期で細胞周期が停止するが、#130 の発現を抑制すると分裂期の停止が起こらずに細胞周期が進行して、アポトーシスが起こることを見いだしている。

このことから、M期の進行が正常に起こらないと p53 が誘導されて M 期を停止させるように働くが、この現象には #130 が関与しており、#130 が無いと M 期の停止が起こらずに p53 によるアポトーシス誘導が起こって細胞が排除されることが推測された。p53 による分裂期制御についてはこれまでに解析されておらず、新たな p53 の機能を明らかに出来るのではないかと考えている。

2. 食道癌、胃癌、肺癌等多くの癌細胞で恒常的に活性が亢進している Hedgehog シグナルが p53 の分解を促進する現象を初めて発見した。この分子機構を解析した結果、p53 を分解するユビキチンリガーゼ Mdm2 のリン酸化を介した活性化が誘導されることを明らかにした。更に、Hedgehog シグナルにより DNA 損傷に伴う p53 タンパクの蓄積が部分的に抑制され、アポトーシスの誘導の低下が観察された。興味あることに Hedgehog シグナルの活性化により細胞増殖の促進が見られると同時に、DNA 複製ストレス（オンコジェニックストレス）の主体と考えられている DNA 損傷応答が誘導された。これらの結果から、Hedgehog シグナルの活性化はそれ自身では細胞増殖を誘導するが、同時に活性化されるオンコジェニックストレスに対しては、その標的である p53 の機能を抑制することで、p53 による癌化の監視機構を逃れる様に働いていることを明らかにし、癌化の促進因子として機能していることを見出した。この論文も Hedgehog シグナルの癌化に於ける意義が不明であることを主な理由として却下された。そこで、正常 p53 遺伝子を発現し、Hedgehog シグナルが更新しているヒト培養癌細胞を解析し、Hedgehog シグナルをブロックすると p53 タンパクが蓄積し、アポトーシスや細胞増殖を阻害すること、野生型 MEF では見られないものの、Hedgehog シグナルの活性化は活性化型 ras と共同して p53 遺伝子が 1 アレル欠損した MEF をトランスフォームさせやすくすることを見だし、現在投稿準備中である。

3. 正常 MEF は DNA 損傷刺激に応答して細胞周期の停止が起こり DNA 修復の後に細胞周期が再開されるが、p53 欠損 MEF は細胞周期の停止はみられずに 24 時間以上経過するとアポトーシスが誘導されることが知られていたが、その機構は明らかではなかった。我々は、DNA 損傷刺激に応答して p53 欠損 MEF で Bcl-2 ファミリー分子 Bim の発現が誘導されること、正常 MEF ではこの誘導が見られないことを見いだした。更に、Bim の発現誘導に関与する Foxo3 の核内移行が DNA 損傷刺激を加えた p53 欠損 MEF で誘導されること、Foxo3 の核内移行を阻害する Akt の活性が DNA 損傷刺激を加えた正常 MEF で誘導されるものの p53 欠損 MEF では見られないことを明らかにした。そこで、siRNA により Bim の発現を抑制するないし dominant negative form の Foxo3 を発現させた p53 欠損 MEF ではこのアポトーシスが誘導されないことを明らかにした。この p53 欠損 MEF 特異的に誘導されるアポトーシスが癌化の抑制に関わっているかを明らかにするために、活性化型 ras 遺伝子を導入した p53 欠損 MEF で Bim の発現を抑制したところ、コロニー形成数は変わらないもののコロニーの大きさが増大することを見だし、p53 が欠損した状態での癌化の防御機構として Foxo3 を介した Bim の発現誘導があることを見いだしている。現在、p53/Bim 両欠損マウスを大量に作成し、腫瘍形成能を比較する実験を進めている。また、Foxo3 の活性化は JNK によって行われることをみいだしたものの、Akt の活性化（あるいは抑制）機構に関してはまだ十分には解析しておらず、この解析を進めて論文をまとめようと考えている。

4. 我々は、p53 が NF- κ B を構成する p65 と NF- κ B を活性化するキナーゼである IKK α 及び IKK β と結合すること、染色体上で p65/IKK α /IKK β の複合体に p53 が結合すると IKK β を解離させて p65/IKK α /p53 の複合体を形成すること、p53 の結合により IKK α 及び IKK β のヒストンH3 のリン酸化活性が抑制され、その結果として NF- κ B 活性が抑制されることを見いだした。更に、p53 欠損マウス由来の胎児線維芽細胞 (MEF) では、未刺激状態で α 及び IKK β のキナーゼ活性が更新し、NF- κ B の恒常的な活性が起きていることを見いだした。p53 欠損 MEF は癌遺伝子を単独で遺伝子導入するのみでトランスフォームし軟寒天培地でコロニーを形成するようになる。この現象に癌化に促進的に働くと考えられている NF- κ B が関与するかを調べる為に、p53/p65 欠損細胞や p65siRNA を発現する p53 欠損細胞で活性型 ras 遺伝子によるトランスフォーム能を調べたが、p65 の発現が無いと軟寒天培地でのコロニー形成はほとんどみられなかった。この結果から、p53 欠損細胞の癌遺伝子によるトランスフォーメーションには NF- κ B が必要であることを明らかにした。そこで、この機構を制御する NF- κ B の標的分子を同定した。癌細胞は glycolysis が亢進していること、このことが増殖に有利に働き、制御を受けない細胞の増殖や浸潤につながる事が多くの研究により明らかとなりつつある。我々は glucose transporter である GLUT3 の発現が NF- κ B によって誘導されることを見いだした。これに伴い、活性型 ras でトランスフォームした p53 欠損 MEF では glucose の uptake 及び消費が亢進していること、それに伴い lactate の生成及び ATP の産生が亢進していること、これらの現象が p65 の発現を抑制すると見られなくなることを明らかにした。更に、活性型 ras でトランスフォームした p53 欠損 MEF の軟寒天培地でのコロニー形成能が GLUT3 の発現を抑制すると低下すること、p65 の発現を抑制することで低下したコロニー形成能が GLUT3 を遺伝子導入すると回復することを明らかにし、この機構に NF- κ B による GLUT3 の発現誘導が関わる事を見いだした。現在、論文を投稿しているところである。また、この実験に付随して NF- κ B はケラチノサイト等では増殖の抑制に働くことが知られているが、その機構として E2F1, 2, 3 と転写の coactivator である TRRAP の結合が NF- κ B によって阻害されることであることを見だし、論文投稿中である。

IV 考察

今回の結果から、p53 は多くのタンパクを誘導するとともに、幾つかの特異的なタンパクを分解していることを明らかにした。このような現象を同定したことは初めてであり、p53 の癌抑制機能を考えるうえでも重要であると考えている。また、細胞分裂期制御の研究は近年になって非常に進んできた分野であるが、p53 による制御に関しては明らかではなかった。特に、p53 欠損細胞を紡錘糸形成阻害剤で処理すると、細胞分裂は出来ないものの細胞周期進行は停止せずに染色体複製が進んで 8 倍対や 16 倍対といった細胞が出現することが知られていた。我々の同定した分子は p53 によって発現誘導され、分裂期キナーゼである Aurora-A, Aurora-B を抑制することで分裂期を停止させていると考えられる。今後は、同定した分子による癌化の抑制機構を明らかにしていくと共に、この機構に関与する分子を更に同定・解析していくことで、p53 による癌抑制機構の全体像を明らかにして

いきたいと考えている。同時に、我々は Hedgehog シグナルが Mdm2 の活性化を介して p53 を分解することを初めて見出した。Hedgehog シグナルに関しては、この系のシグナル伝達分子である Patched や smoothened の変異が皮膚癌や脳腫瘍の一部で報告されていたが、最近になって胃癌、肺癌、食道癌等多くの癌でシグナルの恒常的な亢進が観察されている。従って、これらの解析を進めていくことによって、「いかにして p53 の監視機構を逃れて癌遺伝子が活性化した細胞が癌細胞へと変化していくのか」に関する分子機構を解析していくことで癌化及び癌抑制の分子機構の全体像が明らかになっていくのではないかと考えている。これらの解析に加えて、多くの新たな知見を見出しており、p53 がどのような機構で癌化を抑制してるのかという問題と、p53 の監視機構を逃れていかにして癌化が起こるのかという問題に挑んでいきたいと考えている。また、これまでに癌細胞は glycolysis が亢進しておりそれを主なエネルギー源としていること、このことが増殖に有利に働き、制御を受けない細胞の増殖や浸潤につながる事が多くの研究により明らかとなりつつある。我々は glucose transporter である GLUT3 の発現が NF- κ B によって誘導されることを見だし、これに伴って活性型 *ras* でトランスフォームした p53 欠損 MEF では glucose の uptake 及び消費、ATP の産生が亢進していること、これらの現象が NF- κ B の発現を抑制すると見られなくなることを明らかにした。更に、活性型 *ras* でトランスフォームした p53 欠損 MEF の軟寒天培地でのコロニー形成能が GLUT3 の発現を抑制すると低下すること、p65 の発現を抑制することで低下したコロニー形成能が GLUT3 を遺伝子導入すると回復することを明らかにした。この現象は、1920 年代から解析されている癌細胞での代謝系の変化である“Warburg 効果“の一つの機構であると考えられる。癌細胞でのグルコース取込みの亢進は PET による癌の画像診断にも応用されており、癌の新たな治療法の開発にもつながる研究であると考えている。

V 研究成果の発表

現在、以下の論文を投稿中である

1. Kawauchi K, Araki K, Tobiume K and Tanaka N: p53 regulates a novel activation loop in IKK, NF- κ B, and glucose metabolism: An integral role in cell transformation.
2. Abe Y, Oda-Sato E, Tobiume K, Kawauchi K, Okamoto K, Taya Y, Oren M, and Tanaka N: Hedgehog signal overrides the p53-mediated anti-cancer barrier by activating Mdm2.
3. Araki K, Kawauchi K and Tanaka N: IKK/NF- κ B Signaling Pathway Inhibits Cell Cycle Progression via a Novel Rb-Independent Suppression System for E2F Transcription Factors.
4. Nakajima W, Tobiume K, Oda-Sato E, Onodera K and Tanaka N: Sequential activation of Bax is separately regulated by Bcl-2 family proteins.
5. Yagi S, Oda-Sato E, Uehara I, Asano Y and Tanaka N: 5-Aza-2'-deoxycytidine restores proapoptotic function of p53 in cancer cells resistant to p53-induced

apoptosis.

学会発表

1. Nobuyuki Tanaka. Regulation of tumor suppressor p53 protein during oncogenesis. Nagasaki Symposium on the Nuclear System to Decipher Operation Code (DECODE) for Biological Responses. Nagasaki. 2005. 2.
2. 阿部芳憲, 飛梅圭, 佐藤 (織田) 恵理, 田中信之. Hedgehog シグナル伝達経路と p53 のクロストーク. 第 63 回 日本癌学会学術総会. 福岡. 2004. 9.
3. 佐藤 (織田) 恵理, 上原郁野, 安藤 大, 八木修立郎, 田中信之. 新規 p53 誘導遺伝子の機能解析. 第 63 回 日本癌学会学術総会. 福岡. 2004. 9.
4. 阿部芳憲, 飛梅圭, 佐藤 (織田) 恵理, 田中信之. Hedgehog シグナルによる p53 抑制機構. 第 27 回 日本分子生物学会年会. 神戸. 2004. 12.
5. 浅野 由ミ, 阿部 芳憲, 上原 郁野, 佐藤 (織田) 恵理, 田中 信之. Wnt シグナルによる p53 の転写誘導活性増強の分子機構. 第 27 回 日本分子生物学会年会. 神戸. 2004. 12.
6. 鎌田 (川内) 敬子, 佐藤 (織田) 恵理, 田中信之. NF- κ B と p53 のシグナルクロストークの分子機構. 第 27 回 日本分子生物学会年会. 神戸. 2004. 12.
7. 飛梅圭, 中嶋亘, 浅野由ミ, 阿部芳憲, 佐藤(織田)恵理, 田中信之. anti-apoptotic Bcl-2 ファミリー分子 Mcl-1 のミトコンドリア移行によるミトコンドリア依存性アポトーシスの制御. 第 27 回 日本分子生物学会年会. 神戸. 2004. 12.
8. 上原郁野, 佐藤 (織田) 恵理, 安藤大, 八木修立郎, 田中信之. p53 の新規誘導遺伝子の機能解析. 第 27 回 日本分子生物学会年会. 神戸. 2004. 12.
9. Keiko Kamata-Kawauchi, Nobuyuki Tanaka. Molecular mechanism underlying cross talk between NF- κ B and p53. JBS International Symposium in 2005 "New Frontier of Transcription Research". Kusatsu. 2005. 1.
10. Nobuyuki Tanaka, Keiko Kawauchi. Role of transcription factor NF- κ B in p53-mediated tumor suppression and oncogenesis. The 2005 international symposium on the Nuclear System to Decipher Operation Code (DECODE) System for Biological Responses. Tokyo. 2005. 9.
11. 川内敬子, 飛梅 圭, 阿部芳憲, 佐藤 (織田) 恵理, 田中信之. p53 による NF- κ B 活性化抑制の分子機構. 第 64 回 日本癌学会学術総会. 札幌. 2005. 9.
12. 阿部芳憲, 飛梅 圭, 佐藤 (織田) 恵理, 田中信之. Hedgehog シグナル活性化による p53 の抑制機構. 第 64 回 日本癌学会学術総会. 札幌. 2005. 9.
13. 飛梅 圭, 八木修立郎, 川内敬子, 阿部芳憲, 佐藤 (織田) 恵理, 田中信之. p53 欠損細胞特異的な DNA 損傷による細胞死誘導経路の同定. 第 64 回 日本癌学会学術総会. 札幌. 2005. 9.
14. 川内敬子, 田中信之. 転写因子 NF- κ B の p53 の癌抑制機構における役割と癌化への関与. 第 28 回 日本分子生物学会年会. 福岡. 2005.12.
15. 阿部芳憲, 佐藤 (織田) 恵理, 飛梅 圭, 川内敬子, 岡本康司, 田矢洋一, 田中信之. Hedgehog シグナルは p53 による癌抑制作用を妨げることで癌化を促進因子として機能

- している. 第 28 回 日本分子生物学会年会. 福岡. 2005. 12.
16. 上原郁野, 佐藤 (織田) 恵理, 安藤 大, 八木修立郎, 飛梅 圭, 田中信之. DNA 損傷のよって p53 欠損細胞特異的に活性化される Stat1 の役割. 第 28 回 日本分子生物学会年会. 福岡. 2005. 12.
 17. 飛梅 圭, 八木修立郎, 中嶋 亘, 佐藤 (織田) 恵理, 田中信之. p53 欠損細胞における DNA 損傷ストレスによる細胞死誘導経路の同定. 第 28 回 日本分子生物学会年会. 福岡. 2005. 12.
 18. 荒木啓吾, 川内敬子, 田中信之. NF- κ B を介した新たな細胞老化誘導機. 第 28 回 日本分子生物学会年会. 福岡. 2005. 12.
 19. 中嶋 亘, 飛梅 圭, 田中信之. アポトーシス誘導刺激に伴う Bax 活性化機構の解析とそれを制御する分子の同定. 第 28 回 日本分子生物学会年会. 福岡. 2005. 12.
 20. Yoshinori, A., Oda-Sato, E., Tobuume, K., Kawauchi, K., Okamoto, K., Taya, Y., Tanaka, N. The negative regulation of p53 by Hedgehog signaling. 97th AACR Annual Meeting 2006, Washington D.C., USA
 21. Kawauchi, K. Tanaka, N. Dereglulation of NF- κ B caused by loss-of-function of p53 play an important role in oncogenesis. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology abd 11th FAOBMB Congress, 2006, Kyoto
 22. Abe, Y. Tanaka, N p53-dependent suppression of hedgehog signaling in breast cancer cell lines. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology abd 11th FAOBMB Congress, 2006, Kyoto
 23. Nakajima, W. Tobiume, K., Tanaka, N. Analysis of molecular mechanisms of Bax activation in response to apoptotic stimuli. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology abd 11th FAOBMB Congress, 2006, Kyoto
 24. 中嶋亘 BH3-only因子によるBaxの活性化機構の解析. 第15回日本アポトーシス研究会学術集会, 2006, 京都
 25. 中嶋亘、田中信之 BH3-only因子によるBcl-2サブファミリー分子とBaxの活性化機構の解析. 日本分子生物学会2006フォーラム, 名古屋
 26. 川内敬子、荒木啓吾、田中信之 p53欠損による新規NF- κ Bの活性化機構. 日本分子生物学会2006フォーラム, 名古屋
 27. 佐藤 (織田) 恵理, 上原郁野, 安藤 大, 小野寺恵吾, 阿部芳憲, 八木修立郎, 田中信之 p53の新規誘導遺伝子の機能解析. 日本分子生物学会2006フォーラム, 名古屋
 28. 上原郁野, 佐藤 (織田) 恵理, 川内敬子, 田中信之 DNA損傷刺激によつてp53欠損細胞特異的に誘導されるインターフェロン誘導遺伝子群の機能解析. 日本分子生物学会2006フォーラム, 名古屋
 29. 荒木啓吾, 川内敬子, 田中信之 NF- κ B negatively regulates cell proliferation via a pRb-independent. 日本分子生物学会2006フォーラム, 名古屋