科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 2 1 日現在

機関番号: 14301

研究種目: 学術変革領域研究(B)

研究期間: 2020~2022

課題番号: 20H05787

研究課題名(和文)pH応答生物学の創成

研究課題名(英文)Establishment of pH Biology

研究代表者

高橋 重成 (Takakahashi, Nobuaki)

京都大学・工学研究科・准教授

研究者番号:70604635

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 4,600,000円

研究成果の概要(和文):これまで隔たりが大きかった生理・医学と海洋生物・進化学を繋ぐ土台を構築した点が最大の成果である。例えば、これまで不可能とされていたユビエダハマサンゴからのDNA・RNA抽出を試行錯誤の結果成功し、世界に先駆けて全ゲノム配列を同定した。また、アウトリーチ活動、特に未来を担う子供達に向けた啓蒙活動を精力的に行い、国立科学博物館での市民向け講座[参加人数:現地・オンライン合わせて約300名(内、高校生以下約50名)]、生理学会大会にて「第100回記念シンポジウム」という冠を賜り開催したシンポジウムなどが好例である。未来型研究体系の構築という点で、想定以上の成果が得られたものと思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義本領域は、pH関連生命現象(pH適応機構、pHシグナル)を地球の歴史や生命の進化史という時間軸で俯瞰的に捉えようとするものであり、かつてこれ程までに学際的な広がりを持たせた領域研究は存在しない。本領域がもたらす波及効果は、ヒトを対象とした基礎医学に留まらず、幅広い生物種にとって深刻な問題である海洋酸性化にまで視野に入れたものである。今後さらに海洋だけではなく、大気や温度など気候変動にともなう地球上全ての生命体の適応を、「学術の力」で理解し将来的な解決への道筋を作っていくための、「さきがけ」ともなる。

研究成果の概要(英文): The greatest achievement lies in establishing a foundation that bridges the significant gap between physiology/medicine and marine biology/evolutionary studies. For instance, through trial and error, we successfully extracted DNA and RNA from the previously deemed impossible source, the Yubieda coral, and became the first in the world to identify its complete genome sequence. Additionally, our outreach efforts, particularly in educating children who are the future, have been vigorous. Examples include hosting public lectures at the National Museum of Nature and Science [attendance: approximately 300 attendees on-site and online combined, including approximately 50 high school students], and organizing a symposium titled '100th Anniversary Symposium' at the Physiology Society Conference. These activities exemplify our commitment to engaging with the public. It appears that we have achieved results beyond expectations in constructing a forward-looking research framework.

研究分野: 分子生物化学

キーワード: pH

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等に ついては、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1.研究開始当初の背景

生体は酸化ストレス、低酸素、pH 変化など常時様々なストレスにさらされている。酸化ストレスや低酸素の感知・応答機構については、山本(東北大)赤池(東北大)住本(九大)森(京大) Semenza (Johns Hopkins) Ratcliffe (Oxford) Kaelin (Harvard)を含む国内外研究者による貢献により、その全容が徐々に解明されつつある。例えば酸化ストレス時には、酸化ストレス誘導型転写因子 NRF2 の活性化を介して抗酸化遺伝子群の発現が誘導される。また酸素不足時には、低酸素誘導型転写因子 HIF の活性化を介し、造血などの抗低酸素応答が誘導される(低酸素生物学:2019年ノーベル生理学・医学賞) その一方で、抗 pH ストレス応答を司る責任因子は未だ同定されていない。このように、pH 応答の研究は円熟期にある他のストレスに比べて遅れており、未だ「黎明期」であると言える。

pH は生命を司る上で最も根源的な要素の一つである。その象徴として生命進化と pH との密接な関連性があげられる。生命が誕生した 38 億年前の地球は主に CO_2 で覆われており、それに伴い海洋 pH は約 $5.0 \sim 6.0$ と、現在 (約 8.1)に比べて低かった。酸性である海水とアルカリ性である熱水噴出孔との間の電気化学的 H^+ 勾配を巧みに利用する形で、有機物合成や生命の誕生が誘導された(Martin, Nature Rev Microbiol 2008)。一方で、その後の光合成等による大気 CO_2 分圧の減少、それに伴う海洋 pH の上昇により、生命は環境 pH を直接利用することはできなくなった。しかし、ここでの選択圧が細胞内小器官として敢えて H^+ 勾配の場を形成させるという、ミトコンドリアの獲得をもたらした。つまり、生命体は H^+ 勾配というギブズ自由エネルギーを利用して、熱力学的には不利な反応である無機物から有機物の合成や ATP 合成を可能にした。

一方で、海洋 pH は増加の一途を辿ったわけではなく、火山活動等により減少した時期が何 度も存在した。この際に生じた強力な「低 pH ストレス」は、生物の群集構造の改変や進化をも たらした。例えば、約5,600万年前に急激に酸性化した海洋においては、酸性化に対して脆弱で ある CaCO₃を基本骨格とする有孔虫類等が大量絶滅した。しかし一方で、高い pH 適応能を有す る特定の有孔虫類が選択されたと言われている(Honicsh, Science 2012)。また現在の海洋 pH は、 人為的 CO2 の排出により地球史上経験したことの無い速度で低下しており、新たな選択と進化 が生じつつある。このような状況は CaCO3 を骨格にするウニ、貝、サンゴ類など多様な海洋生 物の生存を脅かすことが示されている(Orr. Nature 2015)。その一方で栗原らは、地形変化によ り局所的に pH が極めて低下しているパラオ日航湾において、高い pH 適応能により旺盛に増殖 するサンゴ系統を発見している。注目すべきことに、pH 適応能は海洋生物だけではなく、我々 高等生物においても受け継がれている。最も明解な例はがん細胞であり、がん細胞は解糖系の亢 進により多量の H⁺を常時産生しているが(1 グルコースあたり 2H⁺産生) 強力な pH 適応能が 生存を可能にしている。船戸らはごく最近、がんにおける pH ストレス適応の一端として、高濃 度の H⁺ (pH 約 5.0) を包有する Lysosome の exocytosis を見出している。このように生物は「選 択圧」により pH ストレス適応能 を獲得してきたが、上述の通り抗 pH ストレス応答を司る責 任因子は未だ同定されていない。

このように生命は pH の化学特性を最大限に利用/対処しながら成立しているが、pH 研究の世界的動向はミトコンドリア等における膜越えの電気化学的駆動力、pH 変化がきたす毒性・病態に主軸がおかれ、非常に限定的である。本領域では「pH 応答生物学の創成」を掲げ、生理・医学と海洋生物・進化研究から得られた知見を統合的かつ横断的に理解するという独創的発想の下、pH に対する「生物学的」理解に変革を起こす。

2.研究の目的

本応募領域では、pH に対する「生物学的」理解に変革を起こすべく、「pH 応答生物学の創成」という新概念を掲げ、がん、発生、中枢神経、海洋生物学、進化という、学術変革領域ならではのユニークな若手トップランナーを集結させている。このような組織が単なる総花的な集団ではなく集約的な連携の下、一つの目標に向かうために、総括班はその要として、領域内の緊密な有機的連携を組織し、研究推進方策の検討、領域の評価と助言を積極的に行う。特に、本領域で

は生物・医学研究者と進化・海洋生物学研究者が接合することが枢要であり、班員間の共同研究にかかる費用は総括班が最大限の支援を行う。また、研究成果の本応募領域外への浸透、メディアやホームページによる社会への発信・広報にも積極的に取り組む。

3.研究の方法

本領域の総括班は、研究代表者(領域代表)、研究分担者4名、外部評価者2名を配置し、領域研究の調整・企画・情報発信・評価を行う。各班員の役割は右図と下表に示してある。上述の通り、総括班では領域全体の有機的連携を恒常的に推進する。特に、生物・医学研究者と進化・海洋生物学研究者との間の共同研究においては、その必要経費(RNA-seq やメタボローム解析費、消耗品費など)を総括班で計上し、各班の負担を最小限にする。

令和2年度:交付内定後、速やかに総括班会議・全体班会議を開催し、本年度中の研究実施案と次年度以降の研究計画を審議する。班会議の協議・議論を踏まえて、ホームページとニュースレター(年1回発行)にて領域の広報活動を開始する。

令和3年・4年度:全体班会議を年1回開催し、総括班会議では評価者を中心に、計画研究や領域運営の推進状況についての評価・指導を行う。また、京都大学白眉センター(高橋)や国立科学博物館(久保田)において、一般学生・市民に向けた公開講座、サイエンス・スクールを開催することにより、社会還元にも尽力する。

4. 研究成果

二年半という短期間であったが、優れた成果を残すことができた。高橋・圓岡は多くの H⁺排出 系遺伝子が pH 低下により発現誘導されることの発見し、その後 pH 誘導型転写因子のゲノム結 合領域の同定、さらに本ゲノム領域に結合するタンパク質を質量分析によって網羅的に解析す ることで、pH 誘導型転写因子の候補を約 400 種類のタンパク質まで絞り込んだ。また、船戸は ヒト悪性がん組織で高発現する分子 PRL とヒト悪性がん組織で高発現する分子 PRL ががん悪性 化にどのように関わるかを追求し、がん細胞が低 pH 環境に適応する新たなメカニズム、すなわ ち lysosomal exocytosis を世界に先駆けて示した (Dev Cell 2020)。 さらに lysosomal exocytosis の 引き金となる PRL/CNNM の作用機構を明らかにしただけでなく(Science Adv 2021) 遺伝学的・ 化学的スクリーニングを駆使して lysosomal exocytosis に関わる分子ネットワークも明らかにし つつある。荻沼は全く異なる視点を持つ領域内の海洋環境生物学の研究者たちとの議論から着 想を得て、「アフリカ原産のターコイズキリフィッシュが乾季の間休眠する仕組みに pH が利用 されている」という革新的な pH シグナル機構を見出しつつある。さらに、栗原によるパラオ日 航湾内の酸耐性サンゴと湾外個体の生態比較 (Sci Rep 2021) 岡村による脳内ミクログリアの Hv1 (H+チャネル)が老化等に及ぼす影響の発見(J Neurochem 2021)、久保田による地球史海洋 環境変遷の解析 (PEPS 2021) 高橋・圓岡・岡村によるその他ストレスとの連関及び技術開発 (Mol Cell 2020, Mol Cell 2021, PNAS 2022)等、卓越した研究成果を残した(記載論文は班員が 第一著者、責任著者に限定)。

しかし、本学術変革領域で得られた成果はこれだけに留まらない。第一に、これまで隔たりが大きかった生理・医学と海洋生物・進化学を繋ぐ土台を構築した点である。未来型研究体系として本連携の必要性は明白かつ机上で容易に描くことができるが、実際に運営してみると常識・考え方が想像以上に異なり苦難の連続であった。しかし科学という共通言語を軸に、最終的には「絆」とも言える見事な関係性を築き上げた。例えば、高橋・栗原の強固な連携により、これまで不可能とされていたユビエダハマサンゴからの RNA 抽出を 1 年以上の試行錯誤を経て成功し、RNA-seq 等の大規模解析を可能にした。また岡村・久保田の連携で有孔虫から Hv1 のクローニング・機能評価を達成し、現在生育に与える影響を調査中である。第二に、アウトリーチ活動、特に未来を担う子供達に向けた啓蒙活動を精力的に行った点である。国立科学博物館での市民向け講座 [参加人数:現地・オンライン合わせて約300名(内、高校生以下約50名)] またその際に交流した某私立女子中学高等学校に出向き高橋・久保田が行った公開授業、生理学会大会にて「第100回記念シンポジウム」という冠を賜り開催したシンポジウムなどが好例である。このように、科学の融合性や新時代に向けた挑戦性を強く意識し、それらを実際に行動へと移すことを達成できた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件(うち査読付論文 16件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 6件)

〔雑誌論文〕 計16件(うち査読付論文 16件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 6件)	
1.著者名	4 . 巻
Funato Y, Yamazaki D, Okuzaki D, Yamamoto N, Miki H.	12
	5.発行年
Importance of the renal ion channel TRPM6 in the circadian secretion of renin to raise blood	2021年
pressure	2021—
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
Nature Commun.	3683
Nature Commun.	3003
 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)	<u>│</u> │ 査読の有無
10.1038/s41467-021-24063-2	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
1.著者名	4 . 巻
Kawai T, Okamura Y.	13
nawat i, Onamuta i.	13
2 . 論文標題	5.発行年
Spotlight on the Binding Affinity of Ion Channels for Phosphoinositides: From the Study of	2022年
Sperm Flagellum	
3. 雑誌名	6.最初と最後の頁
Front Physiol.	834180
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	査読の有無
10.3389/fphys.2022.834180	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている (また、その予定である)	-
	·
1.著者名	4 . 巻
Tsutsui H, Mizutani N, Okamura Y.	654
2.論文標題	5 . 発行年
Engineering voltage sensing phosphatase (VSP).	2021年
Engineering vortage sensing phosphatase (vsr).	20214
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
Methods Enzymol.	85-114
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	<u></u>
10.1016/bs.mie.2021.01.003	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	-
	4 . 巻
'・看有句 Kawai T, Hashimoto M, Eguchi N, Nishino JM, Jinno Y, Mori-Kreiner R, Aspaker M, Chiba D,	296
Nawai i, Hashimoto M, Eguchi N, Nishino JM, Jinno Y, Mori-Kreiner K, Aspaker M, Chiba D, Ohtsuka Y, Kawanabe A, Nishino AS, Okamura Y.	290
2.論文標題	5.発行年
Heterologous functional expression of ascidian Nav1 channels and close relationship with the	2021年
evolutionary ancestor of vertebrate Nav channels	20217
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
J Biol Chem.	100783
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	<u>│</u> 査読の有無
79年1日	I .
10.1010/j.jbc.2021.100/03	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	-

1.著者名 Listiawati V, Kurihara H. 2.論文標題 Ocean warming and acidification modify top-down and bottom-up control in a tropical seagrass ecosystem 3.雑誌名 Sci Rep. 5.発行年 2021年 6.最初と最後の頁 13605 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92989-0 有 オープンアクセス 本ープンアクセスとしている(また、その予定である) 1.著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2.論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 5.発行年 2021年 6.最初と最後の頁 11192	
2 . 論文標題 Ocean warming and acidification modify top-down and bottom-up control in a tropical seagrass ecosystem 3 . 雑誌名 Sci Rep. 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92989-0 オープンアクセス 国際共著 オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2 . 論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 5 . 発行年 2021年 2021年 2021年 2021年 2021年 2021年 2021年	
Ocean warming and acidification modify top-down and bottom-up control in a tropical seagrass2021年3.雑誌名 Sci Rep.6.最初と最後の頁 13605掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92989-0査読の有無 有オープンアクセス国際共著 該当するオープンアクセスとしている(また、その予定である)基際共著 1.著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y.4.巻 112.論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau5.発行年 2021年3.雑誌名6.最初と最後の頁	
Ocean warming and acidification modify top-down and bottom-up control in a tropical seagrass ecosystem 3 . 雑誌名 Sci Rep. 4 . 巻 TJンアクセス T . 著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2 . 論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 3 . 雑誌名 2021年 6 . 最初と最後の頁 13605 2 . 最初と最後の頁 2 . 最初と最後の頁 2 . 最初と最後の頁 2 . 第一プンアクセスとしている(また、その予定である) 4 . 巻 11 . 著名 2021年 2021年 3 . 雑誌名	
ecosystem 3.雑誌名 Sci Rep. 6.最初と最後の頁 13605 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92989-0 有 オープンアクセス I 国際共著 オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1.著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2.論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 3.雑誌名 6.最初と最後の頁	
3 . 雑誌名 Sci Rep. 信. 最初と最後の頁 13605 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92989-0 有 コープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2 . 論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 3 . 雑誌名 6 . 最初と最後の頁	
Sci Rep. 13605 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-92989-0 有 オープンアクセス	
10.1038/s41598-021-92989-0 有 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 国際共著 メープンアクセスとしている(また、その予定である) 該当する 1 . 著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2 . 論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 5 . 発行年 2021年 3 . 雑誌名 6 . 最初と最後の頁	
10.1038/s41598-021-92989-0 有 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 国際共著 メープンアクセスとしている(また、その予定である) 該当する 1 . 著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2 . 論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 5 . 発行年 2021年 3 . 雑誌名 6 . 最初と最後の頁	
10.1038/s41598-021-92989-0 有 オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) 国際共著 メープンアクセスとしている(また、その予定である) 該当する 1 . 著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2 . 論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 5 . 発行年 2021年 3 . 雑誌名 6 . 最初と最後の頁	
オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2 . 論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 3 . 雑誌名 A . 巻	
オープンアクセスとしている(また、その予定である) 該当する 1 . 著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2 . 論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 5 . 発行年 2021年 3 . 雑誌名 6 . 最初と最後の頁	
オープンアクセスとしている(また、その予定である) 該当する 1 . 著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2 . 論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 5 . 発行年 2021年 3 . 雑誌名 6 . 最初と最後の頁	
1 . 著者名 Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2 . 論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 3 . 雑誌名 4 . 巻 11 5 . 発行年 2021年	
Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2 . 論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 5 . 発行年 2021年 3 . 雑誌名	
Kurihara H, Watanabe A, Tsugi A, Mimura I, Hongo C, Kawai T, Reimer JD, Kimoto K, Gouezo M, Golbuu Y. 2 . 論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 5 . 発行年 2021年 3 . 雑誌名	
Golbuu Y. 2.論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 3.雑誌名 6.最初と最後の頁	
2.論文標題 Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 5.発行年 2021年 3.雑誌名 6.最初と最後の頁	
Potential local adaptation of corals at acidified and warmed Nikko Bay, Palau 2021年 3 . 雑誌名 6 . 最初と最後の頁	
3.雑誌名 6.最初と最後の頁	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無	
10.1038/s41598-021-90614-8 有	
オープンアクセス 国際共著	
オープンアクセスとしている(また、その予定である) 該当する	
. ***	
1 . 著者名	
Funato Y, Yoshida A, Hirata Y, Hashizume O, Yamazaki D, and Miki H.	
7 to	
2. 論文標題 5. 発行年	
The Oncogenic PRL Protein Causes Acid Addiction of Cells by Stimulating Lysosomal Exocytosis. 2020年	
3.雑誌名 6.最初と最後の頁	
Dev. Cell 387-397	
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	
10.1016/j.devcel.2020.08.009	
15	
オープンアクセス 国際共著	
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 -	
·	
1 . 著者名 4 . 巻	
Takahashi N, Cho P, Selfors LM, Kuiken HJ, Kaul R, Fujiwara T, Harris IS, Zhang T, Gygi SP, and	
Takahashi N, Cho P, Selfors LM, Kuiken HJ, Kaul R, Fujiwara T, Harris IS, Zhang T, Gygi SP, and Brugge JS 2 . 論文標題 5 . 発行年	
Takahashi N, Cho P, Selfors LM, Kuiken HJ, Kaul R, Fujiwara T, Harris IS, Zhang T, Gygi SP, and Brugge JS 2 . 論文標題 5 . 発行年	
Takahashi N, Cho P, Selfors LM, Kuiken HJ, Kaul R, Fujiwara T, Harris IS, Zhang T, Gygi SP, and Brugge JS 2 . 論文標題 3D Culture Models with CRISPR Screens Reveal Hyperactive NRF2 as a Prerequisite for Spheroid 80 5 . 発行年 2020年	
Takahashi N, Cho P, Selfors LM, Kuiken HJ, Kaul R, Fujiwara T, Harris IS, Zhang T, Gygi SP, and Brugge JS 2 . 論文標題 3D Culture Models with CRISPR Screens Reveal Hyperactive NRF2 as a Prerequisite for Spheroid Formation via Regulation of Proliferation and Ferroptosis	
Takahashi N, Cho P, Selfors LM, Kuiken HJ, Kaul R, Fujiwara T, Harris IS, Zhang T, Gygi SP, and Brugge JS 2 . 論文標題 3D Culture Models with CRISPR Screens Reveal Hyperactive NRF2 as a Prerequisite for Spheroid Formation via Regulation of Proliferation and Ferroptosis 3 . 雑誌名 80 5 . 発行年 2020年	
Takahashi N, Cho P, Selfors LM, Kuiken HJ, Kaul R, Fujiwara T, Harris IS, Zhang T, Gygi SP, and Brugge JS 2 . 論文標題 3D Culture Models with CRISPR Screens Reveal Hyperactive NRF2 as a Prerequisite for Spheroid Formation via Regulation of Proliferation and Ferroptosis 3 . 雑誌名 Molecular Cell	
Takahashi N, Cho P, Selfors LM, Kuiken HJ, Kaul R, Fujiwara T, Harris IS, Zhang T, Gygi SP, and Brugge JS 2 . 論文標題 3D Culture Models with CRISPR Screens Reveal Hyperactive NRF2 as a Prerequisite for Spheroid Formation via Regulation of Proliferation and Ferroptosis 3 . 雑誌名 Molecular Cell 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無	
Takahashi N, Cho P, Selfors LM, Kuiken HJ, Kaul R, Fujiwara T, Harris IS, Zhang T, Gygi SP, and Brugge JS 2 . 論文標題 3D Culture Models with CRISPR Screens Reveal Hyperactive NRF2 as a Prerequisite for Spheroid Formation via Regulation of Proliferation and Ferroptosis 3 . 雑誌名 Molecular Cell	
Takahashi N, Cho P, Selfors LM, Kuiken HJ, Kaul R, Fujiwara T, Harris IS, Zhang T, Gygi SP, and Brugge JS 2 . 論文標題 3D Culture Models with CRISPR Screens Reveal Hyperactive NRF2 as a Prerequisite for Spheroid Formation via Regulation of Proliferation and Ferroptosis 3 . 雑誌名 Molecular Cell 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.molcel.2020.10.010	
Takahashi N, Cho P, Selfors LM, Kuiken HJ, Kaul R, Fujiwara T, Harris IS, Zhang T, Gygi SP, and Brugge JS 2 . 論文標題 3D Culture Models with CRISPR Screens Reveal Hyperactive NRF2 as a Prerequisite for Spheroid Formation via Regulation of Proliferation and Ferroptosis 3 . 雑誌名 Molecular Cell 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無	

1.著者名	4 . 巻
Kawai T, Kayama K, Tatsumi S, Akter S, Miyawaki N, Okochi Y, Abe M, Sakimura K, Yamamoto H,	32
Kihara S, Okamura Y.	
2 . 論文標題	5 . 発行年
Regulation of hepatic oxidative stress by voltage-gated proton channels (Hv1/VSOP) in Kupffer	2020年
cells and its potential relationship with glucose metabolism	20204
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
FASEB J .	15805-15821
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1096/fj.202001056RRR	有
10.1090/1].202001030NN	i i
オープンアクセス	
· · · · · =· ·	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	-
1.著者名	4 . 巻
Okochi Y, Umemoto E, Okamura Y.	107
Sites , Silento E, Sitemara	
2.論文標題	5 . 発行年
·····	
Hv1/VSOP regulates neutrophil directional migration and ERK activity by tuning ROS production	2020年
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
J Leukoc Biol .	819-831
 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1002/JLB.2A0320-110RR	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	-
	1
1.著者名	4 . 巻
Huang Y, Jin F, Funato Y, Xu Z, Zhu W, Wang J, Sun M, Zhao Y, Yu Y, Miki H, and Hattori M	7
2.論文標題	5 . 発行年
Structural basis for the Mg2+ recognition and regulation of the CorC Mg2+ transporter.	2021年
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Science Advances	eabe6140
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1126/sciady.abe6140	有
10.1120/00/100/100	
+_ 1 _7_7	国際共業
オーブンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	該当する
1 . 著者名	4 . 巻
Nakao A, Matsunaga Y, Hayashida K, Takahashi N.	9
natao A, matadhaga 1, nayashtaa K, takanashi K.	
2 * * * + * # # # # # # # # # # # # # # #	F 38/-/T
2.論文標題	5 . 発行年
Role of Oxidative Stress and Ca2+ Signaling in Psychiatric Disorders	2021年
•	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Front Cell Dev Biol.	615569
FIGURE GETT DEV DIGI.	010008
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.3389/fcell.2021.615569	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている (また、その予定である)	
オーノノアソ ヒ人こしているしまた、て切 卫走である)	-
, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	

1.著者名	4 44
., ., ., ., ., ., ., ., ., ., ., .,	4 . 巻
Kurihara H, Suhara Y, Mimura I, Golbuu Y.	7
2 . 論文標題	5 . 発行年
Potential Acclimatization and Adaptive Responses of Adult and Trans-Generation Coral Larvae	2020年
From a Naturally Acidified Habitat	2020
	6 目初12目後の百
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Front. Mar. Sci.	581160
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.3389/fmars.2020.581160	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	該当する
(3/2/2/2/2/2/2/2/2/2/2/2/2/2/2/2/2/2/2/2	W-1 / 0
. ***	
1.著者名	4 . 巻
Kida T, Takahashi N (Co-first author), Mori MX, Sun JH, Oota H, Nishino K, Okauchi T, Ochi Y,	13
Kano D, Tateishi U, Watanabe Y, Cui Y, Mori Y, Doi H.	
2. 論文標題	5 . 発行年
N-Methylamide-structured SB366791 derivatives with high TRPV1 antagonistic activity: toward PET	2022年
radiotracers to visualize TRPV1	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
RSC Medicinal Chemistry	1197 ~ 1204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1039/d2md00158f	有
10.1039/42/114001301	Ħ
	C Chr. 11 ++-
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	-
1 . 著者名	4 . 巻
	_
Mizutani Natsuki, Kawanabe Akira, Jinno Yuka, Narita Hirotaka, Yonezawa Tomoko, Nakagawa	119
Atsushi、Okamura Yasushi	
2.論文標題	5 . 発行年
	2022年
Interaction between S4 and the phosphatase domain mediates electrochemical coupling in voltage-	2022 年
sensing phosphatase (VSP)	
	6.最初と最後の頁
3 . 雑誌名	
	6 . 最初と最後の頁 2200364119
3 . 雑誌名	
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	2200364119
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	2200364119 査読の有無
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)	2200364119
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119	2200364119 査読の有無 有
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス	2200364119 査読の有無
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119	2200364119 査読の有無 有
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス	2200364119 査読の有無 有
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	2200364119 査読の有無 有 国際共著
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	2200364119 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、	2200364119 査読の有無 有 国際共著
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、Matsui Hideaki、Ishitani Tohru	2200364119 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 12
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、	2200364119 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、Matsui Hideaki、Ishitani Tohru 2.論文標題	2200364119 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 12 5 . 発行年
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、Matsui Hideaki、Ishitani Tohru 2.論文標題 Rapid reverse genetics systems for Nothobranchius furzeri, a suitable model organism to study	2200364119 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 12
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、Matsui Hideaki、Ishitani Tohru 2.論文標題 Rapid reverse genetics systems for Nothobranchius furzeri, a suitable model organism to study vertebrate aging	2200364119 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 12 5 . 発行年 2022年
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、Matsui Hideaki、Ishitani Tohru 2.論文標題 Rapid reverse genetics systems for Nothobranchius furzeri, a suitable model organism to study vertebrate aging 3.雑誌名	2200364119 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 12 5 . 発行年
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、Matsui Hideaki、Ishitani Tohru 2.論文標題 Rapid reverse genetics systems for Nothobranchius furzeri, a suitable model organism to study vertebrate aging	2200364119 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 12 5 . 発行年 2022年
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、Matsui Hideaki、Ishitani Tohru 2.論文標題 Rapid reverse genetics systems for Nothobranchius furzeri, a suitable model organism to study vertebrate aging 3.雑誌名	2200364119 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 12 5 . 発行年 2022年 6 . 最初と最後の頁
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、Matsui Hideaki、Ishitani Tohru 2.論文標題 Rapid reverse genetics systems for Nothobranchius furzeri, a suitable model organism to study vertebrate aging 3.雑誌名	2200364119 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 12 5 . 発行年 2022年 6 . 最初と最後の頁
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス	2200364119 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 12 5 . 発行年 2022年 6 . 最初と最後の頁 11628
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、Matsui Hideaki、Ishitani Tohru 2.論文標題 Rapid reverse genetics systems for Nothobranchius furzeri, a suitable model organism to study vertebrate aging 3.雑誌名 Scientific Reports	2200364119 査読の有無 国際共著 4 . 巻 12 5 . 発行年 2022年 6 . 最初と最後の頁 11628 査読の有無
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス	2200364119 査読の有無 有 国際共著 - 4 . 巻 12 5 . 発行年 2022年 6 . 最初と最後の頁 11628
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、Matsui Hideaki、Ishitani Tohru 2.論文標題 Rapid reverse genetics systems for Nothobranchius furzeri, a suitable model organism to study vertebrate aging 3.雑誌名 Scientific Reports 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)	2200364119 査読の有無 国際共著 4 . 巻 12 5 . 発行年 2022年 6 . 最初と最後の頁 11628 査読の有無
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、Matsui Hideaki、Ishitani Tohru 2.論文標題 Rapid reverse genetics systems for Nothobranchius furzeri, a suitable model organism to study vertebrate aging 3.雑誌名 Scientific Reports 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-15972-3	2200364119 査読の有無 国際共著 4.巻 12 5.発行年 2022年 6.最初と最後の頁 11628 査読の有無 有
3.雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2200364119 オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1.著者名 Oginuma Masayuki、Nishida Moana、Ohmura-Adachi Tomomi、Abe Kota、Ogamino Shohei、Mogi Chihiro、Matsui Hideaki、Ishitani Tohru 2.論文標題 Rapid reverse genetics systems for Nothobranchius furzeri, a suitable model organism to study vertebrate aging 3.雑誌名 Scientific Reports	2200364119 査読の有無 国際共著 4 . 巻 12 5 . 発行年 2022年 6 . 最初と最後の頁 11628 査読の有無

〔学会発表〕 計10件(うち招待講演 9件/うち国際学会 3件)
1.発表者名
Nobuaki Takahashi
2
2.発表標題
Molecular evolutionary study reveals TRPA1 channel as the hypoxic stress sensor that regulates blood supply to the fetus in
maternal anemia
3.学会等名
78th IRCMS seminar at Kumamoto University(招待講演)
4.発表年
2022年
2022+
4 Part Ad
1. 発表者名
高橋重成
2.発表標題
がん細胞による酸化ストレス適応戦略
かの細胞による酸化ストレス適応判断
3.学会等名
臨床×工学(化学) 異分野交流会 京都大学(招待講演)
4.発表年
2022年
4 W=±47
1.発表者名
高橋重成
2.発表標題
pHストレス・酸化ストレスの連関
3. 学会等名
第94回 日本生化学会大会(招待講演)
4.発表年
2021年
1
1. 発表者名
Nobuaki Takahashi
2.発表標題
2 . 光衣标题 Oxidative Stress Defense in Cancer
UNIVALIVE ULIESS DETENSE III VANGET
3. 学会等名
Smart Aging Research Center at Tohoku University(招待講演)
Sinart Aging Nesearch Center at 10110ku University (101寸時/央)
4.発表年
4 . 光表中 2021年
ZUZ1+

1.発表者名
Nobuaki Takahashi
2.発表標題
Oxidative Stress Defense Programs in Cancer
3 . 学会等名
Cancer Program Meeting in Broad Institute of MIT(招待講演)(国際学会)
4 . 発表年
2020年
1.発表者名
高橋 重成
2.発表標題
腫瘍内H202イメージングにより明らかになった新規がん酸化ストレス防御機構
3.学会等名
第16回日本分子イメージング学会総会・学術集会
4.発表年
4 . 免表中 2022年
1.発表者名 - 京春 まは
高橋 重成
2.発表標題
腫瘍内H202イメージングにより明らかになった新規がん酸化ストレス防御機構
3 . 学会等名
第31回 日本がん転移学会学術集会・総会(招待講演)
4.発表年
2022年
1.発表者名
Nobuaki Takahashi
2 . 発表標題
Oxidative Stress Defense Programs in Cancer
3.学会等名
3. 子芸寺石 Redox week in Sendai 2022(招待講演)(国際学会)
4 . 発表年 2022年
 1

1 . 発表者名 Nobuaki Takahashi			
2 . 発表標題 Oxidative Stress Defense Programs in Cancer			
OXTUALITYE STIESS DETENSE Flograms III Cancer			
3 . 学会等名 第96回日本薬理学会年会・第43回日	本臨床薬理学会学術総会(招待講演)		
4 . 発表年 2022年			
1 . 発表者名 Nobuaki Takahashi			
2 . 発表標題 Oxidative Stress Defense Program	s in Cancer		
	22 in France(招待講演)(国際学会)		
4 . 発表年 2022年			
〔図書〕 計0件			
〔産業財産権〕	〔産業財産権〕		
[(その他)			
pH応答生物学の創成 https://www.transformative-research-area	.ph-biology.net/		
6.研究組織 氏名			
(ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考	
栗原 晴子	琉球大学・理学部・教授		
研究			
研究分 (Kurihara Haruko) 担担者			
担			

(40397568)

(18001)

6.研究組織(つづき)

. 6	. 妍光組織(ノノさ)		
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
	船戸 洋佑	京都大学・工学研究科・准教授	
研究分担者	(Funato Yosuke)		
	(60505775)	(14301)	
	岡村 康司	大阪大学・医学系研究科・教授	
研究分担者	(Okamura Yasushi)		
	(80201987)	(14401)	
	久保田 好美	独立行政法人国立科学博物館・地学研究部・研究主幹	
研究分担者	(Kubota Yoshimi)		
	(80710946)	(82617)	

7.科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------