

令和元年5月22日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04691

研究課題名(和文) 赤血球増殖因子の造血外機能の解明

研究課題名(英文) Non-canonical function of erythroid growth factor erythropoietin

研究代表者

鈴木 教郎 (Suzuki, Norio)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：20447254

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：赤血球造血因子エリスロポエチン(EPO)の造血以外の機能が示唆されている。本研究では、神経系や心血管系における細胞保護および脂肪組織と骨格筋における糖代謝制御に関して、遺伝子改変マウスを用いた国際共同研究を行い、EPOの意外な作用を明らかにした。また、胎児神経系組織におけるEPO遺伝子発現を見出し、EPO遺伝子の転写開始点近傍に神経系でのEPO産生を誘導する制御領域を同定した。胎児期の神経系EPO産生細胞については、細胞株の樹立と解析を行い、胎児神経系EPO産生細胞は様々な種類の細胞で構成されることを明らかにした。さらに、EPOは鉄利用を促進させることを見出し、その分子機序の一端を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

EPOは30年間臨床現場で貧血治療に利用されているが、本研究では、EPOの赤血球造血以外の作用に迫ることができた。この成果は、臓器保護や鉄代謝改善に対して、EPO製剤が有効である可能性を示唆している。また、EPOは神経系細胞においても細胞保護に作用することが示唆されているが、本研究では、EPOを産生する神経系細胞を同定し、それらの性状を明らかにした。さらに、神経系細胞におけるEPO遺伝子発現制御機構の解明を進めた。以上の研究を発展させることにより、EPO製剤の神経保護作用と作用機序が明らかになると期待できる。

研究成果の概要(英文)：Recent studies suggested that the erythroid growth factor erythropoietin (EPO) has roles beyond its canonical erythropoietic function. This study aimed to elucidate in vivo function of EPO in non-erythropoietic cells, and demonstrated roles of EPO in cardiovascular protection and metabolic regulation in mice. Additionally, the mechanism that EPO promotes iron use synchronized with erythropoiesis was unveiled. Our previous studies discovered that embryonic neural cells express the EPO gene, which is known to be mainly produced by adult kidneys. This study added information that the proximal upstream region of the EPO gene directs EPO production in embryonic neural cells. Furthermore, immortalized cell lines derived from the EPO-producing neural cells were established, and analyses of the cell lines demonstrated that the EPO-producing neural cells consist of various types of neural cells. These results imply additional roles of EPO beyond erythropoiesis and propose their molecular bases.

研究分野：分子生物学

キーワード：低酸素応答 遺伝子改変マウス

1. 研究開始当初の背景

エリスロポエチン (Epo) は主に腎臓でつくられるサイトカインであり、赤血球前駆細胞で発現する特異的な受容体 (EpoR) に結合し、細胞内に分化・増殖・アポトーシス抑制のシグナルを伝える。また、Epo は製剤化されており、臨床現場で非常に優れた貧血治療効果が実証されている。Epo 製剤の効果は赤血球に極めて特異的であり、Epo および EpoR の遺伝子欠損マウスは重度の貧血により胎生期に致死となるが、他の臓器形成不全を呈さないことから、Epo-EpoR 系は赤血球造血に特化した役割を果たしていると考えられていた。しかし、1994 年に血管内皮細胞における機能的な EpoR の発現が報告され、その後も心血管系、神経系、生殖器、骨格筋などにおける広範な組織での EpoR の発現検出と機能解析が発見されている。これらの造血外組織においても、Epo は赤血球系細胞と同様に、アポトーシス抑制のシグナルを伝えていることが示唆されている。とくに、組織傷害時の細胞死を抑制する効果が注目されており、虚血などに対する心筋や神経細胞の保護を目指した Epo の適用外使用への応用が期待されている。しかし、EpoR 遺伝子欠損マウスは胎生致死であるため、Epo-EpoR 系の造血外機能の実体解明は進んでいなかった。

2. 研究の目的

Epo の造血以外の機能を探索し、その作用機序を解明することを目的とした。とくに、低酸素環境に対する細胞保護機能に着目して解析を進めた。これまでに、脳において低酸素誘導的に Epo を発現する細胞を同定していたので (Suzuki et al, Nat Commun 2013)、神経系での Epo の産生制御機構と役割を中心に研究を行った。

3. 研究の方法

Epo 遺伝子制御領域下で蛍光タンパク質 (tdTomato または GFP) を発現するマウス (Obara et al, Blood 2008; Suzuki et al, Nat Commun 2013) を利用し、非造血組織に Epo を供給する細胞の単離同定と性状解析を行った。また、神経系細胞での Epo 遺伝子発現制御機構を明らかにするために、トランスジーン上で Epo 遺伝子の制御領域に変異や欠失を導入した構築のレポーター発現解析を行い、神経系細胞における Epo 産生において重要な役割を担う遺伝子制御系の解析を行った。

EpoR を造血細胞以外で発現しないマウス (Suzuki et al, Blood 2002) を用いて、造血以外の Epo の役割について、個体レベルで検証した。また、腎臓における Epo 産生が完全に欠損し、肝臓からの Epo 産生で生存する慢性貧血マウス (Yamazaki et al, Nat Commun 2013) を用いて、Epo 投与による個体レベルでの反応を解析した。さらに、肝臓特異的に Epo 遺伝子を欠損したマウス (Suzuki et al, Mol Cell Biol 2011) を用いて、肝臓から分泌される Epo の生体における役割を検討した。

4. 研究成果

赤血球系細胞以外にも様々な組織で EpoR の発現が確認されていたことから、Epo の造血外機能が示唆されていた。しかし、EpoR を全身で欠損したマウスは胎仔期に貧血で死亡してしまうため、EpoR 欠損マウスを用いて Epo シグナルの造血以外の役割を検証することは困難であった。そこで、赤血球系細胞で発現する転写因子 GATA1 の遺伝子発現制御領域を用いて EpoR を発現するトランスジーンを EpoR 欠損マウスに導入したところ、造血細胞に局限して EpoR を発現するマウスを作出することに成功した (Suzuki et al, Blood 2002)。このマウスは、正常に出生し、繁殖も可能であるが、本研究期間中に国内の複数の研究グループに加え、米国およびオーストリアの研究グループにマウスを譲渡し、共同研究を進めた。その結果、神経系や心血管系における細胞保護および脂肪組織と骨格筋における糖代謝制御などに関して、Epo の役割が明らかになりつつある (論文投稿準備中)。

これまでに、マウスの胎仔神経系組織において、Epo 遺伝子を発現する細胞が存在することを発見し、「NEP (neural Epo producing) 細胞」と命名した (Suzuki et al, Nat Commun 2013)。本研究では、成体マウスの脳においても、低酸素誘導的にエリスロポエチンを発現する細胞を同定した (論文投稿中)。胎仔期の NEP 細胞が産生する Epo が赤血球造血に必要であることはわかっていたが (Suzuki et al, Nat Commun 2013)、造血以外の作用の有無については今後の解析が必要である。また、成体脳での Epo 産生の意義については、神経保護作用が示唆されているが、本研究では解明に至っていない。

腎臓および肝臓における Epo 遺伝子の転写制御機構については、制御領域を同定し、低酸素誘導性因子 HIF2 が重要な転写活性化因子として機能することを示してきた (Suzuki et al, Mol Cell Biol 2011; Tojo et al, Mol Cell Biol 2015; Suzuki et al, Tohoku J Exp Med 2015; Souma et al, J Am Soc Nephrol 2016; Hirano et al, Mol Cell Biol 2017)。本研究において、神経系組織における Epo 遺伝子の転写制御領域を同定するために、トラ

ンスジェニックマウスを用いたレポーター解析を行ったところ、転写開始点上流側近傍に胎仔期神経系組織における *Epo* 遺伝子発現に必要なかつ十分な制御領域が存在することを明らかにした (Hirano et al, Mol Cell Biol 2017)。これらの結果から、*Epo* 遺伝子発現は、腎臓、肝臓、神経系の3つの組織において、それぞれ異なる制御システムによって調節されていることが理解された。

NEP細胞の性状やNEP細胞における *Epo* 遺伝子制御機構の詳細な解析を進めるために、NEP細胞由来の細胞株を作出した(図1)。得られたNEP細胞株(NEP-cell lineage cells immortalized and cultivable [Neplic]細胞と命名)の遺伝子発現様式を解析したところ、NEP細胞は神経堤細胞や神経上皮細胞に含まれる様々な種類の細胞で構成されることがわかった(論文投稿中)。

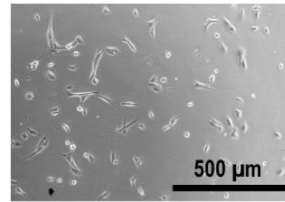


図1
マウス胎仔の神経系Epo産生細胞(NEP細胞)から樹立した細胞株「Neplic細胞」

腎 *Epo* 産生能が低下した慢性貧血マウスを用いて、個体レベルの *Epo* の役割を検討した。この *Epo* 欠乏性慢性貧血マウスでは、全身性に低酸素状態に陥っており、代償性に心臓が拡張していた。これらの症状は、*Epo* 製剤の投与によって貧血から回復すると観察されなくなった。この結果は、*Epo* が直接的または造血を介して生体の様々な組織の恒常性維持に関与することを示している (Suzuki et al, Haematologica 2016)。また、慢性貧血の状態では、虚血再灌流による腎障害が重篤化することを見出した(未発表)。この表現型も *Epo* 製剤の投与によって回復した。本マウスにおける腎障害重篤化は、*Epo* 欠乏による直接的影響および貧血による低酸素状態のいずれかが原因であると考えられた。

Epo 欠乏性慢性貧血マウスでは、赤血球での鉄利用が滞るため、血清鉄および貯蔵鉄の量が増大していた。また、*Epo* は *EpoR* を介して赤芽球や赤血球前駆細胞に作用し、エリスロフェロンの産生・分泌を促すことを確認した。エリスロフェロンは鉄利用抑制因子であるヘプシジンの肝臓における産生を抑制することがわかっていたが、*Epo* 欠乏性慢性貧血マウスへの *Epo* 製剤投与は、血液中のヘプシジン濃度および肝臓におけるヘプシジン遺伝子発現を著しく低下させた (Suzuki et al, Haematologica 2016)。この結果は、*Epo* が赤血球系細胞の分化増殖を誘導すると同時に、エリスロフェロンを介して貯蔵鉄の利用を促進し、赤血球のヘモグロビン合成をサポートする役割があることを示している(図2)。

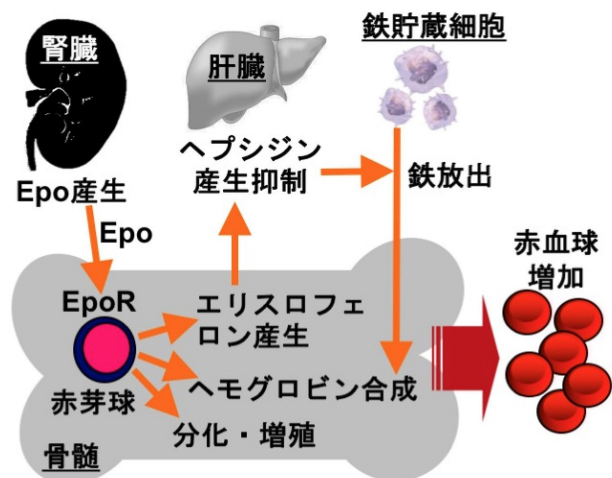


図2
Epoによる赤芽球分化・増殖誘導と鉄利用促進の機序

一方、鉄は細胞障害性が高いため、*Epo* 欠乏性慢性貧血マウスにおける鉄利用停滞や鉄過剰状態は、様々な臓器で組織障害の原因となることが考えられ、前述の *Epo* 欠乏性慢性貧血マウスにおける腎障害の重篤化に鉄が関与している可能性が想定された。実際、鉄は酸化ストレスを介して臓器障害に関与するが、酸化ストレスが腎臓病を進展させることをマウスの実験により証明した (Nezu et al, Kidney Int 2017)。また、*Epo* 欠乏性貧血による血清鉄過剰状態は、腎臓尿細管間質の *Epo* 産生細胞(renal erythropoietin producing [REP]細胞)への鉄沈着を引き起こすことを発見した。さらに、鉄は HIF2 の活性を抑制し、腎臓の *Epo* 産生能を低下させることを明らかにした (Suzuki et al, Kidney Int 2018)。

図3 胎生12.5日目のマウス胚

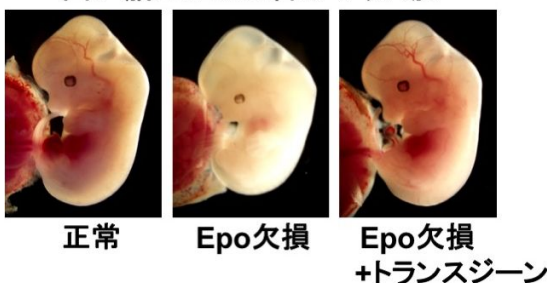


図4
肝臓特異的Epo欠損マウスの新生仔



- + + + -
Albumin-Cre

ヒトやマウスにおいて、成体では腎臓が主要な Epo 産生臓器であるが、肝臓においても低酸素誘導性に Epo 遺伝子が発現することが知られている。肝臓で産生される Epo の役割を明らかにするために、肝臓特異的に Epo 遺伝子発現を欠損した遺伝子改変マウスを作出した。Epo 欠損マウスは、EpoR 欠損マウスと同様に、胎仔期に貧血で死亡するため、成体肝臓から分泌される Epo の役割を個体レベルで検証することは困難であった。マウス Epo 遺伝子の転写開始点の上流 60 kb から下流 120 kb の領域には、Epo 遺伝子発現に必要な制御領域が完全に含まれることを明らかにしていたので (Obara et al, Blood 2008; Hirano et al, Mol Cell Biol 2017) この制御領域下で Epo を発現するトランスジーンを Epo 欠損マウスに導入し、Epo 欠損による胎生致死を回避させた (図 3)。このとき、トランスジーン内の Epo をコードする配列を Cre リコンビナーゼによって切断できるように、予め loxP 配列をトランスジーンに挿入した。得られたマウスに肝臓特異的に Cre を発現するトランスジーン (*Albumin-Cre*) を導入したところ、期待通り、肝臓で Epo を産生することができないマウスを得ることができた。このマウスは、成体では腎臓が十分量の Epo をつくるため、目立った表現型を示さなかった。また、貧血から回復することも可能であった。しかし、肝臓が主要な Epo 産生臓器であり、造血臓器でもある胎仔期においては、肝 Epo 産生欠損マウスの赤血球造血が不十分であり、マウスは一過性の貧血を示した (図 4)。したがって、肝臓でつくられる Epo は肝臓における赤血球造血に必要であるが、成体での骨髄造血への貢献は腎臓で産生される Epo に比べて小さいことが明らかとなった (論文投稿準備中)。この結果は、慢性腎臓病患者では、肝機能が保たれていても腎 Epo 産生能が障害されるため、腎性貧血を併発することと矛盾しない。また、本マウスは出生前後における貧血低酸素状態が成長後の成体に及ぼす影響を検討するうえで有用な動物モデルとなると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 30 件 英文論文はすべて査読あり 和文論文はすべて依頼執筆で査読なし)

1. Suzuki N, Vojnovic N, Lee KL, Yang H, Gradin K, Poellinger L. HIF-dependent and reversible nucleosome disassembly in hypoxia-inducible gene promoters. *Exp Cell Res* 366(2) 181-191 (2018) doi:10.1016/j.yexcr.2018.03.020
2. Anusornvongchai T, Nangaku M, Jao TM, Wu CH, Ishimoto Y, Maekawa H, Tanaka T, Shimizu A, Yamamoto M, Suzuki N, Sassa R, Inagi R. Palmitate deranges erythropoietin production via transcription factor ATF4 activation of unfolded protein response. *Kidney Int* 94(3) 536-550 (2018) doi:10.1016/j.kint.2018.03.011
3. Sekine H, Okazaki K, Kato K, Alam MM, Shima H, Katsuoka F, Tsujita T, Suzuki N, Kobayashi A, Igarashi K, Yamamoto M, Motohashi H. O-GlcNAcylation signal mediates proteasome inhibitor resistance in cancer cells by stabilizing NRF1. *Mol Cell Biol* 38, e00252-18 (2018) doi:10.1128/MCB.00252-18
4. Suzuki N, Matsuo-Tezuka Y, Sasaki Y, Sato K, Miyauchi K, Kato K, Saito S, Shimonaka Y, Hirata M, Yamamoto M. Iron attenuates erythropoietin production by decreasing HIF2alpha concentrations in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 94(5) 900-911 (2018) doi: 10.1016/j.kint.2018.06.028
5. 鈴木教郎「エリスロポエチンによる赤血球造血制御のメカニズム」*血液フロンティア* 28(9), 1301-1308 (2018)
6. 宮内健一郎, 鈴木教郎「腎障害によるエリスロポエチン産生低下の分子機構」*腎臓内科・泌尿器科* 8(2), 103-107 (2018)
7. 佐藤浩司, 鈴木教郎「腎エリスロポエチン産生細胞と腎線維化」*腎臓内科・泌尿器科* 7(4), 357-362 (2018)
8. 鈴木教郎「酸素恒常性維持における赤血球造血系の役割とその破綻による病態への影響」*臨床病理* 66(1), 86-93 (2018)
9. 鈴木教郎「生体内酸素環境と赤血球造血制御系の相互作用」*細胞* 50(4), 18-21 (2018)
10. Nezu M, Souma T, Yu L, Suzuki T, Saigusa D, Ito S, Suzuki N, Yamamoto M. Transcription factor Nrf2 hyperactivation in early-phase renal ischemia-reperfusion injury prevents tubular damage progression. *Kidney Int* 91, 387-401 (2017) doi:10.1016/j.kint.2016.08.023
11. Hirano I, Suzuki N, Yamazaki S, Sekine H, Minegishi N, Shimizu R, Yamamoto M. Renal anemia model mouse established by transgenic rescue with erythropoietin gene lacking kidney-specific regulatory elements. *Mol Cell Biol* 37, e00451-16 (2017) doi:10.1128/MCB.00451-16
12. Nezu M, Souma T, Yu L, Sekine H, Takahashi N, Wei AZ, Ito S, Fukamizu A, Zsengeller ZK, Nakamura T, Hozawa A, Karumanchi SA, Suzuki N, Yamamoto M. Nrf2 inactivation enhances placental angiogenesis in a preeclampsia mouse model and improves maternal and fetal outcomes. *Sci Signal* 10, eaam5711 (2017) doi:10.1126/scisignal.aam5711
13. Nezu M, Suzuki N, Yamamoto M. Targeting the KEAP1-NRF2 system to prevent kidney disease progression. *Am J Nephrol* 45, 473-483 (2017) doi:10.1159/000475890

14. [Suzuki N](#), Gradin K, Poellinger L, Yamamoto M. Regulation of hypoxia-inducible gene expression after HIF activation. *Exp Cell Res* 356, 182–186 (2017) doi: 10.1016/j.yexcr.2017.03.013
15. [Suzuki N](#), Sasaki Y, Kato K, Yamazaki S, Kurasawa M, Yorozu K, Shimonaka Y, Yamamoto M. Efficacy estimation of erythropoiesis-stimulating agents using erythropoietin-deficient anemic mice. *Haematologica* 101 e356-e360 (2016) doi:10.3324/haematol.2015.140814
16. Souma T, Nezu M, Nakano D, Yamazaki S, Hirano I, Sekine H, Dan T, Takeda K, Fong GH, Nishiyama A, Ito S, Miyata T, Yamamoto M, [Suzuki N](#). Erythropoietin synthesis in renal myofibroblasts is restored by activation of hypoxia signaling. *J Am Soc Nephrol* 27, 428-438 (2016) doi:10.1681/ASN.2014121184
17. Sekine H, Okazaki K, Ota N, Shima H, Katoh Y, [Suzuki N](#), Igarashi K, Ito M, Motohashi H, Yamamoto M. The Mediator subunit MED16 transduces NRF2-activating signals into antioxidant gene expression. *Mol Cell Biol* 36, 407-420 (2016) doi:10.1128/MCB.00785-15
18. [Suzuki N](#), Yamamoto M. Roles of renal erythropoietin-producing (REP) cells in the maintenance of systemic oxygen homeostasis. *Pflugers Arch* 468, 3-12 (2016) doi:10.1007/s00424-015-1740-2
19. [鈴木教郎](#) 「REP 細胞における EPO 産生制御機構」 **腎・高血圧の最新治療** 5(2), 63-67 (2016)
20. [鈴木教郎](#), 山本雅之 「尿管間質とエリスロポエチン産生細胞」 **医学のあゆみ** 257(11), 1151-1155 (2016)
21. 宮内健一郎, [鈴木教郎](#) 「EPO 産生細胞の同定と機能解析」 **最新医学** 71(12), 123-128 (2016)
22. Tojo Y, Sekine H, Hirano I, Pan X, Souma T, Tsujita T, Kawaguchi S, Takeda N, Takeda K, Fong GH, Dan T, Ichinose M, Miyata T, Yamamoto M, [Suzuki N](#). Hypoxia signaling cascade for erythropoietin production in hepatocytes. *Mol Cell Biol* 35, 2658-2672 (2015) doi: 10.1128/MCB.00161-15
23. [Suzuki N](#), Mukai HY, Yamamoto M. In vivo regulation of erythropoiesis by chemically inducible dimerization of the erythropoietin receptor intracellular domain. *PLoS One* 10, e0119442 (2015) doi:10.1371/journal.pone.0119442
24. Souma T, [Suzuki N](#), Yamamoto M. Renal erythropoietin-producing cells in health and disease. *Front Physiol* 6, 167 (2015) doi:10.3389/fphys.2015.00167
25. [Suzuki N](#). Erythropoietin gene expression: developmental-stage specificity, cell-type specificity, and hypoxia inducibility. *Tohoku J Exp Med* 235, 233-240 (2015) doi:10.1620/tjem.235.233
26. [鈴木教郎](#) 「赤血球造血制御による個体レベルの酸素恒常性維持機構」 **実験医学** 33, 1724–1730 (2015)
27. [鈴木教郎](#) 「赤血球増殖因子の産生機能の解明」 **東北医学雑誌** 127, 26-28 (2015)
28. [鈴木教郎](#) 「造血因子エリスロポエチンを産生する細胞の単離解析」 **東北医学雑誌** 127, 59-60 (2015)
29. 祢津昌広, [鈴木教郎](#), 山本雅之 「EPO 産生制御機構」 **腎と透析** 79, 88-93 (2015)
30. 相馬友和, [鈴木教郎](#) 「腎線維化と腎性貧血」 **日本腎臓学会誌** 57, 1193-1199 (2015)

〔学会発表〕(計 70 件)

1. [鈴木教郎](#) 「腎臓エリスロポエチン産生細胞『REP 細胞』の正常と病態の分子機構」 沖縄県腎フォーラム 特別講演会, 2018 年 2 月 3 日
2. [鈴木教郎](#) 「低酸素・酸化ストレスと腎臓線維化」 第 2 回 Fibrosis, 2018 年 2 月 17 日
3. [鈴木教郎](#) 「腎エリスロポエチン産生細胞『REP 細胞』」 第 10 回 OCU-CKD 研究会, 2018 年 4 月 17 日
4. [Norio Suzuki](#) 「Erythropoietic induction in response to systemic hypoxia through renal erythropoietin producing (REP) cells」 WCP2018 KYOTO Satellite Symposia, July 6-8, 2018
5. [鈴木教郎](#) 「赤血球増殖因子エリスロポエチンの低酸素誘導的産生制御機構」 第 91 回日本生化学会大会シンポジウム, 2018 年 9 月 26 日
6. Koji Sato, [Norio Suzuki](#) 「Maintenance of oxygen homeostasis by erythropoietic regulation and its disorder related to diseases」 Keystone Symposium on Adaptations to Hypoxia in Physiology and Disease, April 10-14, 2018
7. 佐藤浩司, 平野育生, 関根弘樹, 宮内健一郎, 加藤幸一郎, 伊藤貞嘉, 山本雅之, [鈴木教郎](#) 「腎エリスロポエチン産生細胞「REP 細胞」の細胞株樹立と腎臓線維化機構の解析」 日本生化学会東北支部 第 84 回例会・シンポジウム, 2018 年 5 月 19-20 日
8. 佐藤浩司, 平野育生, 関根弘樹, 宮内健一郎, 加藤幸一郎, 伊藤貞嘉, 山本雅之, [鈴木教郎](#) 「腎エリスロポエチン産生細胞 (REP 細胞) 由来の細胞株は細胞自律性 TGFβ 発現により筋線維芽細胞の形質を有する」 第 91 回日本生化学会大会シンポジウム, 2018 年 9 月 24-26 日
9. [鈴木教郎](#) 「腎臓における低酸素・酸化ストレス応答機構」 広島大学分子細胞情報学セミナー, 2017 年 1 月 12 日

10. 鈴木教郎「低酸素と酸化ストレスに対する生体防御機構の腎臓での役割」 日本腎臓学会 シンポジウム, 2017年5月28日
11. 鈴木教郎「酸素恒常性維持における赤血球造血系の役割とその破綻による病態への影響」 第57回日本臨床化学会年次学術集会 教育講演, 2017年10月5-8日
12. Norio Suzuki, Ikuo Hirano, Aina Fukuda, Sakae Saito, Ken-ichiro Miyauchi, Hiroki Sekine, Masayuki Yamamoto. 「Roles of renal erythropoietin-producing (REP) cells in hypoxia-inducible erythropoiesis」 Keystone Symposium on Adaptations to Hypoxia in Physiology and Disease, March 5-9, 2017
13. 宮内健一郎, 伊藤貞嘉, 山本雅之, 鈴木教郎「昇圧による貧血時の酸素供給維持機構」第5回低酸素研究会, 2017年7月29日
14. 宮内健一郎, 加藤幸一郎, 祢津昌広, 齋藤さかえ, 佐藤浩司, 山本雅之, 鈴木教郎「貧血は低血圧を招来し腎レニン発現を誘導する」ConBio 2017, 2017年12月6-9日
15. 鈴木教郎「低酸素応答における赤血球造血誘導」第16回抗加齢医学会, 2016年6月10日
16. 鈴木教郎「腎性貧血にかかわる分子機構」第61回日本透析医学会, 大阪国際会議場, 大阪, 2016年6月11日
17. 鈴木教郎「造血因子エリスロポエチンの低酸素誘導的産生制御機構」第4回低酸素研究会, 2016年7月23日
18. Norio Suzuki「Mechanism of transcriptional activation of HIF-target genes after HIF activation」Lorenz Poellinger Memorial Symposium in 第14回がんとハイポキシア研究会, 2016年11月5日
19. 福田愛菜, 加藤幸一郎, 河野あかり, 齋藤さかえ, 山本雅之, 鈴木教郎「低酸素環境におけるエリスロポエチンを介した赤血球代謝制御機構」第4回低酸素研究会, 2016年7月23日
20. Norio Suzuki「Erythropoietic Response to Hypoxia」第89回日本生化学会大会シンポジウム, 2016年9月25-27日
21. 福田愛菜, 加藤幸一郎, 河野あかり, 齋藤さかえ, 山本雅之, 鈴木教郎「エリスロポエチンによる赤血球の代謝制御」第89回日本生化学会大会, 2016年9月25-27日
22. Norio Suzuki, Hiroki Sekine, Tomokazu Souma, Yutaka Tojo, Masahiro Nezu, Toshio Miyata, Masayuki Yamamoto. 「Hypoxia signaling cascade for in vivo erythropoietin production」Keystone Symposium on Hypoxia, May 12-17, 2015
23. Norio Suzuki, Nikola Vojnovic, Michael Gralla, Katarina Gradin, Lorenz Poellinger 「Chromatin dynamics of hypoxia regulated genes」 Keystone Symposium on Hypoxia, May 12-17, 2015
24. 鈴木教郎, 関根弘樹, 相馬友和, 東條裕, 祢津昌広, 宮田敏男, 山本雅之「造血因子エリスロポエチンの細胞系列特異的・低酸素誘導的発現制御機構」第13回がんとハイポキシア研究会, 2015年6月5-6日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕なし

〔その他〕とくになし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

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、研究者個人に帰属されます。