

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：27301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K00862

研究課題名(和文)動物細胞におけるゲラニルゲラノイン酸の生合成

研究課題名(英文)Biosynthesis of geranylgeranoic acid in animal cells

研究代表者

四童子 好廣 (Shidoji, Yoshihiro)

長崎県立大学・看護栄養学部・教授

研究者番号：00111518

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ウコンなどに含まれるゲラニルゲラノイン酸(GGA)は、発癌抑制作用を持つ非環式ジテルペノイドとして知られているが、哺乳動物における生合成は未確立であった。申請者らは、哺乳動物においてもGGAが生合成されるものと仮説を立て、その検証を行った。その結果、¹³C-メバロン酸をヒト肝癌細胞の培養系に添加すると、GGAが標識され¹³Cの取り込み個数の異なるGGAの割合を解析すると、12時間で細胞内GGAの9割が新たに生合成されることが判明した。さらに、肝癌細胞におけるGGAの生合成を阻害剤や遺伝子のノックダウン、ノックアウトなどにより解析すると、MAOBがGGAの生合成反応に関与していることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、発癌抑制作用を持つゲラニルゲラノイン酸(GGA)が、哺乳動物においてメバロン酸経路の中間体であるゲラニルゲラニル2リン酸(GGPP)を介して生合成されることを示したものである。従来、GGPPは蛋白質のイソプレニル化のドナーやポリプレノールの中間体として知られている。GGPPがGGAの前駆物質となることは、Schroepferらの報告(1983)を支持するものであるが、それをGGAの生物活性と共に解析したのは、学術的に世界で初めてのことであり、GGAのような体内代謝産物が発癌抑制に関与するという概念は、代謝調節による癌予防の可能性を示唆するものであり、社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：Geranylgeranoic acid (GGA) contained in turmeric is known as an acyclic diterpenoid having an anti-tumor effect, but its biosynthesis in mammals has not been well established.

We hypothesized that GGA is also biosynthesized in mammals, and verified the hypothesis. As a result, when ¹³C-mevalonate was added to the culture medium of human hepatoma cells, the cellular GGA was labeled with ¹³C, and after the spectrum of GGA with different numbers of ¹³C incorporated was analyzed, 90% of intracellular GGA was newly biosynthesized in 12 h. Furthermore, cell biological analyses of GGA biosynthesis in hepatoma cells with enzyme inhibitors and by both knockdown of gene expression and knockout of genes showed that hepatic MAOB is involved in GGA biosynthesis.

研究分野：医化学一般

キーワード：メバロン酸 ゲラニルゲラニオール アイソトポマー ヒト肝癌細胞 発癌予防 LC-MS/MS モノアミンオキシダーゼB CRISPR-Cas9

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) ゲラニルゲラノイン酸 (GGA) は、申請者らが医療用ハーブ類に見いだした新しい非環式ジテルペノイドである (文献①)。

(2) GGA の 4,5-デヒドロ誘導体は、肝癌の再発予防薬として我が国で臨床試験が行われている。GGA は 4,5-デヒドロ GGA と同様にヒト肝癌細胞に II 型プログラム細胞死 (オートファゴソームの異常な蓄積を伴う細胞死) を誘導する (文献②,③)。

(3) ヒトを含めた動物細胞においても GGA の生合成の可能性が考えられるが、その代謝経路はほとんど明らかにされていない。動物細胞における GGA の生合成経路が明らかにされると、この代謝経路の制御を利用した肝癌の予防戦略が期待される。

2. 研究の目的

(1) 哺乳動物における GGA の生合成を確認するために、Wistar 系雄性ラットの各臓器・組織中の内因性 GGA の存在を確認する。

(2) ヒトの肝癌細胞培養系に安定同位体標識メバロン酸 (MVA) を用いて GGA がメバロン酸経路を介した内因性の代謝産物であることを明らかにする。

(3) メバロン酸経路由来の主要な中間体ゲラニルゲラニルニリン酸 (GGPP) から GGA への生合成に関与する酵素系を解析する。特に、ゲラニルゲラニオール (GGOH) からゲラニルゲラニオール (GGal) への酸化反応が、ミトコンドリアの外膜酵素モノアミンオキシダーゼ B (MAOB) によって触媒されることを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 実験動物として成熟ラット (Wistar, 雄性, 7 週齢) を解剖し、脳や胸腺、肺、肝、腎、脾、生殖器、血液などの臓器・組織分離し、各試料中の GGA 濃度を UPLC-MS/MS 分析により定量解析する。

(2) 安定同位体 ^{13}C 標識メバノロラクトン (R-[2- ^{13}C]-MVL) をヒト肝癌由来細胞株 HuH-7 に摂取させ、内因性 GGA への ^{13}C の取り込みを UPLC-MS/MS にて Isotopomer (同位体異性体) や Isotopologue (同位体置換体) を分別定量し Isotopomer Spectral Analysis (ISA) を行う。

培地に添加した ^{13}C -MVL は、培地中で開裂し ^{13}C -MVA となる。MVA は動物細胞の唯一のイソプレレン供給源としてイソペンテニルニリン酸となり、GGPP が生成される。全て ^{13}C 標識の MVA が利用された場合、GGPP 1 分子当たり 4 原子の ^{13}C が標識されることになる。内因性 MVA の産生をスタチンで阻害し、 ^{13}C -MVL を添加し、継時的に脂質画分を分配抽出し、常法通り UPLC-MS/MS 分析を行う。GGPP は細胞内で脱リン酸化され GGOH となり、その後 2 段階の酸化反応により GGA に代謝されるものと推察している。

(3) MAOB 遺伝子産物の制御による細胞内 GGA 濃度の変動を UPLC-MS/MS にて解析する。

(3)-1) ヒト肝癌細胞培養系において、特異的阻害剤 tranilcypromine による MAOB 酵素活性阻害による細胞内 GGA 濃度の変化を UPLC-MS/MS 分析により定量解析する。

(3)-2) siRNA を用いて MAOB 遺伝子の発現をノックダウンした場合の細胞内 GGA 濃度の変化を UPLC-MS/MS 分析により定量解析する。

(3)-3) CRISPR-Cas9 系を用いて、ヒト肝癌細胞の MAOB 遺伝子をノックアウトした場合の細胞内 GGA 濃度の変化を UPLC-MS/MS 分析により定量解析する。さらに、ノックアウト細胞にヒト MAOB 遺伝子を導入し、表現型のレスキューが可能か確認・検討する。

4. 研究成果

(1) 成熟雄性 Wistar ラットにおける内因性 GGA の臓器分布:

哺乳動物における内因性 GGA の存在を確認するために、7 週齢の雄性 Wistar ラットを 24 時間絶食後、各臓器・組織中の内因性 GGA を UPLC-MS/MS 質量分析したところ、**図 1 上段**に示したように、肝脂質抽出物の中に GGA 標準物質と同一の性質を示す物質・内因性 GGA が検出された。分子イオン、フラグメントイオンならびに UPLC の溶出時間の 3 点から、このピークは GGA であると同定された。GGA は、炭素数 20 で 4 価不飽和脂肪酸のアラキドン酸 (ARA) の構造異性体である。そこで、同じクロマトグラム上で ARA を測定すると、GGA と分子イオンは共通するがフラグメントイオンの異なるシグナルが GGA よりも早い時間に溶出することが示された (**図 1 下段**)。そこで、この ARA 量を脂質抽出の内部標準として各臓器・組織内の GGA 量を測定した。

その結果、**図 2**に示したように、測定した臓器組織の中で、他の臓器・組織に比べて肝 GGA

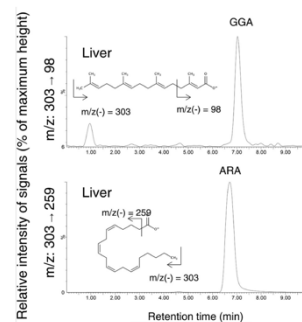


図 1 : GGA と ARA の分離

含量が有意な高濃度を示した。次に精巣や前立腺などの生殖器に比較的に高濃度に観察され、大脳や、小脳、胸腺、肺、血清など測定した全ての臓器に内因性 GGA が観察された。精巣上体周囲脂肪の GGA 濃度が最も低値であった (文献④)。

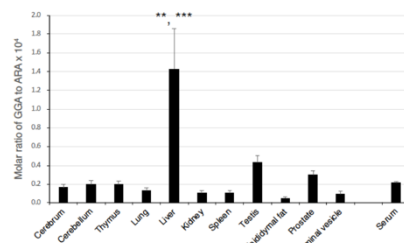


図2：雄性 Wistar ラットの各臓器・組織中の GGA/ARA 比
：p<0.01 vs testis, *：p<0.001 vs other organs except testis

(2) 内因性 GGA の Statin による枯渇と Squalestatin による増加：

ヒト肝癌由来細胞株 HuH-7 細胞培養系を用いて、Statin 処理による内因性 GGA 濃度の変動を観察した。

その結果、プラバスタチン処理により内因性 GGA は 48 時間後には検出限界以下に減少した (図 3 A,B)。一方、Squalestatin と呼称されるザラゴジン酸 A (ZAA) 処理により、スクアレンの合成を阻害すると、内因性 GGA 濃度は 15-20 倍程度に増加したが (図 3 C)、ZAA とプラバスタチンの共処理を行うと、やはり 48 時間後には増加した GGA もほとんどが消失した (図 3 D)。

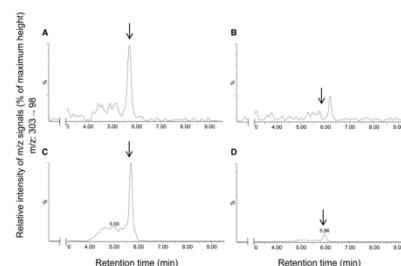


図3：Squalestatin により増加した GGA の Statin による枯渇

(3) R-[2-¹³C]-MVL による内因性 GGA の代謝標識と UPLC-MS/MS 解析：

内因性 GGA の生合成を解析するために、安定同位元素 ¹³C で標識したメバロノラクトンを用いて、HuH-7 細胞培養系にて内因性 GGA の代謝標識を行い、代謝速度の動的解析を行った。

プラバスタチンの前処理により内因性 GGA を枯渇させたのち、R-[2-¹³C]-MVL と ZAA を同時に添加した後、継時的に脂質抽出物を調製し UPLC-MS/MS 法により GGA の isotopologue (同位体置換体) および isotopomer (同位体異性体) を解析した。

その結果、図 4 に示したように、標識後 6 時間目の抽出物を分析すると、¹³C で全く標識されていない GGA (m/z 303→98) 以外に、1つのイソプレン単位が ¹³C で標識された GGA (m/z 304→98,99)、2つのイソプレン単位が ¹³C で標識された GGA (m/z 305→98,99)、3つのイソプレン単位が ¹³C で標識された GGA (m/z 306→98,99)、4つのイソプレン単位全てが ¹³C で標識された GGA (m/z 307→99)の予想される 5 種類の isotopologue が全て観察された。

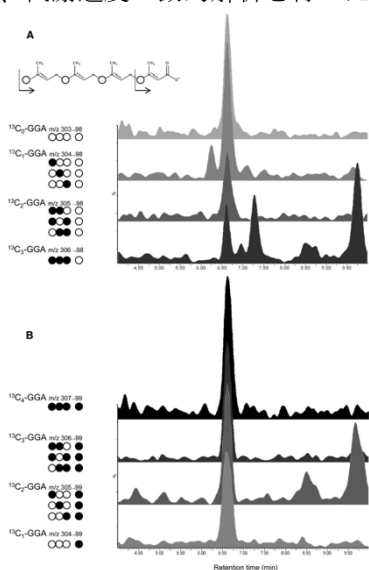


図4：R-[2-¹³C]-MVL で代謝標識した GGA の同位体置換体の LC-MS/MS クロマトグラム

その量を各 Isotopologue や Isotopomer について定量し、その値を動的解析 (Isotopomer Spectral Analysis: ISA) をすると、細胞内における GGA の代謝回転率 g(t) を算出できる。その結果、g(t) の値は ¹³C-MVL を添加後 12 時間で 0.9 に達し、その後一定となった。言い換えると、12 時間で大部分の細胞内 GGA は新生されたものと入れ替ったことになる。

(4) GGA 生合成における MAOB の関与：

ここまでの研究により、ヒト肝癌由来細胞株 HuH-7 において GGA はメバロン酸経路由来の GGPP を介して生合成される内因性の脂肪酸であることが示された。そこで、次に GGA の生合成において律速酵素になると考えられるモノアミンオキシダーゼ B (MAOB) の関与 (文献⑤) を細胞工学的に解析した。

(4) -1) モノアミンオキシダーゼ特異的阻害剤 tranlycypromine (TCP) の効果

TCP は補酵素 FAD に共有結合して FAD 依存性酸化酵素である MAOB や MAOA、LSD1 などの酵素を不可逆的に阻害することが知られている。そこで、HuH-7 細胞培養系に TCP を添加

して細胞内 GGA 含量に与える効果を解析した。

その結果、細胞内 GGA 含量は添加した TCP の濃度に依存して減少した (図 5 A)。見かけ上の 50% 阻害濃度は 33 μ M であった。また、TCP 処理は、内因性 GGA ばかりでなく培地に添加した外因性の GGOH からの GGA 合成の場合も有意に抑制した (図 5 B-E)。

しかしながら、前述のように、TCP は MAOB ばかりでなく MAOA や LSD1 の酵素活性もほぼ同様に不可逆的に阻害する。したがって、細胞培養系に添加した阻害剤による細胞内 GGA 含量の減少という結果だけでは、MAOB が GGA の生合成に関与していると断言することはできない。

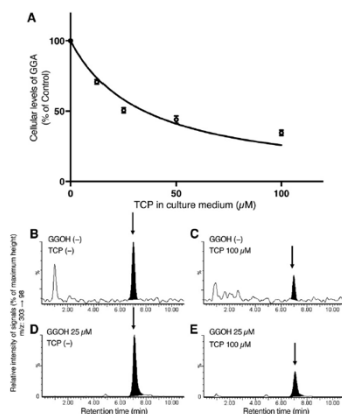


図 5 : tranylcypromine 処理による細胞内 GGA 含量の低下

(4) -2) MAOB 遺伝子のノックダウンによる細胞内 GGA 含量の減少

MAOB 酵素の活性を抑制するために、阻害剤ではなく MAOB 遺伝子に特異的な siRNA を用いてその発現を抑制した場合に細胞内 GGA 含量が減少するかどうかを観察した。

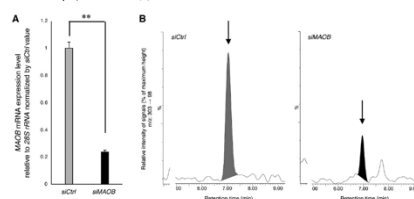


図 6 : MAOB 遺伝子のノックダウンによる MAOB mRNA と細胞内 GGA 量の低下

図 6 に示したように、MAOB siRNA の導入 (*siMAOB*) により MAOB mRNA および細胞内 GGA 含量は有意に低下した。MAOB siRNA は MAOA や LSD1 遺伝子には作用しないので、GGA の生合成に MAOB 遺伝子の発現が関与している可能性が示された。また、図には示していないが MAOB 遺伝子発現のノックダウンにより外因性 GGOH からの GGA 合成や、ZAA 処理による内因性 GGA 合成の誘導のいずれでも内因性 GGA の場合と同様に有意に低下した。

さらに、MAOA 遺伝子発現のノックダウンやその他の遺伝子 (PCYOX1, ADH1) のノックダウンにおいて細胞内 GGA 含量の変化を検討したところ、いずれも有意の変動はなかった。

(4) -3) MAOB 遺伝子のノックアウトによる細胞内 GGA 含量の変化

GGA の生合成に MAOB 遺伝子の発現が関与していることが示されたので、MAOB 遺伝子をノックアウトした場合、GGA が細胞から枯渇してしまうかどうかを観察した。

CRISPR-Cas9 系により MAOB 遺伝子をノックアウトし、HDR (homology-directed repair) システムを利用したノックアウト細胞のクローン化を行ったところ、図 7 A,B に示したように Hep3B 細胞において MAOB mRNA レベルならびに MAOB タンパクレベルにおいても劇的に減少した。ところが、細胞内 GGA 含量は、野生型が 12.5 \pm 0.82 pmol/g であったのに対してノックアウト細胞では 11.8 \pm 0.84 pmol/g となり、有意な変動は観察されなかった (図 7 C,D)。

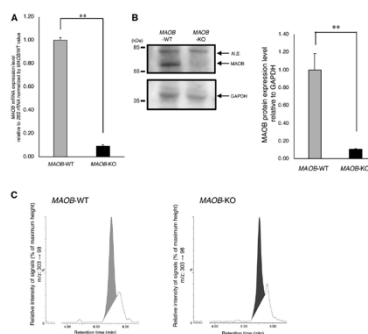


図 7 : MAOB 遺伝子のノックアウトクローンにおける GGA

ノックダウンによる細胞内 GGA 濃度の変動は、MAOB 遺伝子発現低下後の一過性的変化であり、ノックアウト・クローンにおける細胞内 GGA 濃度は、定常状態における濃度を示している。したがって、MAOB 遺伝子のノックアウトによりたとえ細胞内 GGA 含量が低下しても、それは一時的なものである可能性がある。しかし、ノックアウト細胞をクローン化するとその過程で細胞内の代謝は定常化し、細胞内 GGA 含量が元の値に復元されたと考えられる。しかし、ノックアウト細胞は MAOB 遺伝子を欠損しているため MAOB 以外の潜在的に活性のある酵素系が誘導され、ノックアウト細胞における GGA 生合成に関与している可能性が考えられ、どのような酵素系が関与するか今後の検討が必要である。

それでは、GGA 生合成における MAOB 遺伝子の位置付けはどのようになるのだろうか？ ノックアウト細胞ではもはや MAOB の酵素活性は GGA 生合成に関与しないのであろうか？ そこで、ノックアウト細胞に再度 MAOB 遺伝子を導入し細胞内 GGA 濃度に与える影響を解析した。

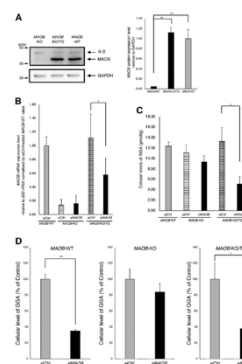


図 8 : MAOB ノックアウト細胞に対する MAOB 遺伝子の再導入

その結果、**図8A,B**に示したようにノックアウト細胞に MAOB 遺伝子を導入すると MAOB はタンパクレベルおよび mRNA レベルで野生型細胞と同程度（やや多め）に発現したが、細胞内 GGA 濃度はノックアウト細胞と有意差がなかった（**図8C**）。しかしながら、MAOB 遺伝子再導入細胞の MAOB 遺伝子発現をノックダウンすると野生型細胞と同様に細胞内 GGA 含量は低下した（**図8C,D**）。これはノックアウト細胞では MAOB 遺伝子のノックダウンでは細胞内 GGA 含量が低下しないのとは明確に異なっていた。

(5) まとめ：

以上の結果から、申請者らは、マイクロモル濃度で癌細胞に細胞死を誘導する生理活性脂質の一つである GGA がヒトを含めた哺乳動物においても生合成される内因性の脂質（分岐鎖多価不飽和脂肪酸）であることを示すことができた。

動物細胞におけるイソプレノイドの生合成では、MVA を出発物質とするメバロン酸経路の中間代謝産物である GGPP が想像以上に大量に存在していることが知られている。**図9**に示したように、GGA は、GGPP が脱リン酸化された GGOH の2段階の酸化反応により GGal を介して生合成される代謝産物である。

この第一段階の酸化反応には NAD を必要とせず、分子状の酸素を必要とすること、そして MAOB が関与している可能性が示めされていたが（文献⑤、⑥）、本研究により細胞工学的に MAOB 遺伝子が第一義的に関与していることが明らかにされた。

最近の申請者らによる研究では、GGA は肝癌細胞に対して TLR4 のシグナル伝達を利用した自然免疫系による pyroptosis を誘導して細胞死を引き起こすことを明らかにした（文献⑦）。

今後、この細胞内代謝産物の GGA を利用した発癌の抑制（癌予防）

を戦略的に考える場合、MAOB 遺伝子の調節を軸に考えることが可能となることを強く示唆している。なお、この研究で得られた成果は全て、脂質研究の国際的学術誌である *Journal of Lipid Research* に掲載した（文献④、⑧）。

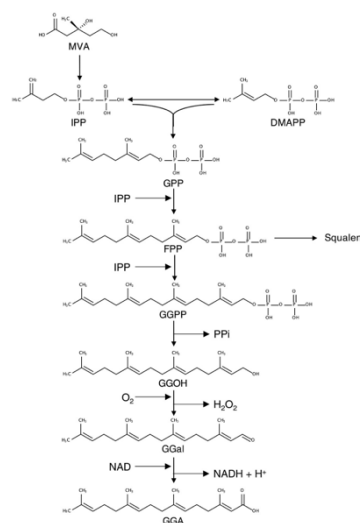


図9：哺乳動物における GGA の生合成経路

<引用文献>

- ① Shidoji Y, Ogawa H.: Natural occurrence of cancer-preventive geranylgeranoic acid in medicinal herbs. *J Lipid Res*, **45(6)**: 1092-1103, 2004.
- ② Nakamura N, Shidoji Y, Yamada Y, Hatakeyama H, Moriwaki H, Muto Y.: Induction of apoptosis by acyclic retinoid in the human hepatoma-derived cell line, HuH-7. *Biochem Biophys Res Commun*, **207(1)**: 382-388, 1995.
- ③ Okamoto K, Sakimoto Y, Imai K, Senoo H, Shidoji Y.: Induction of an incomplete autophagic response by cancer-preventive geranylgeranoic acid (GGA) in a human hepatoma-derived cell line. *Biochem J*, **440**: 63-71, 2011.
- ④ Shidoji Y, Tabata Y.: Unequivocal evidence for endogenous geranylgeranoic acid biosynthesized from mevalonate in mammalian cells. *J Lipid Res*, **60**: 579-593, 2019.
- ⑤ Muraguchi T, Okamoto K, Mitake M, Ogawa H, Shidoji Y.: Polished rice as natural sources of cancer-preventing geranylgeranoic acid. *J Clin Biochem Nutr*, **49**: 8-15, 2011.
- ⑥ Mitake M, Shidoji Y.: Geranylgeraniol oxidase activity involved in oxidative formation of geranylgeranoic acid. *Biomed Res*, **33**: 15-24, 2012.
- ⑦ Yabuta S, Shidoji Y.: TLR4-mediated pyroptosis in human hepatoma-derived HuH-7 cells induced by a branched-chain polyunsaturated fatty acid, geranylgeranoic acid. *Biosci Rep*, **40**: BSR20194118, 2020. doi: 10.1042/BSR20194118.
- ⑧ Tabata Y, Shidoji Y.: Hepatic monoamine oxidase B is involved in endogenous geranylgeranoic acid synthesis in mammalian liver cells. *J Lipid Res*, **61**: 778-789, 2020.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 6件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Suemi Yabuta and Yoshihiro Shidoji | 4. 巻 40 |
| 2. 論文標題 TLR4-mediated pyroptosis in human hepatoma-derived HuH-7 cells induced by a branched-chain polyunsaturated fatty acid, geranylgeranoic acid. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Bioscience Reports | 6. 最初と最後の頁 BSR20194118 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1042/BSR20194118 | 査読の有無 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 - |
| 1. 著者名 Yuki Tabata and Yoshihiro Shidoji | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 Hepatic monoamine oxidase B is involved in endogenous geranylgeranoic acid synthesis in mammalian liver cells. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Lipid Research | 6. 最初と最後の頁 778-789 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1194/jlr.RA119000610 | 査読の有無 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 - |
| 1. 著者名 2) Yuki Tabata, Sayaka Uematsu and Yoshihiro Shidoji | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Supplementation with geranylgeranoic acid during mating, pregnancy and lactation improves reproduction index in C3H/HeN mice. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Pet Animal Nutrition | 6. 最初と最後の頁 1-8 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11266/jpan.23.1_1 | 査読の有無 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 - |
| 1. 著者名 Suemi Yabuta and Yoshihiro Shidoji | 4. 巻 6 |
| 2. 論文標題 Cytoplasmic translocation of nuclear LSD1 (KDM1A) in human hepatoma cells is induced by its inhibitors. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Hepatic Oncology | 6. 最初と最後の頁 HEP13 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2217/hep-2018-0008 | 査読の有無 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 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Yoshihiro Shidoji and Yuki Tabata | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 Unequivocal evidence for endogenous geranylgeranoic acid biosynthesized from mevalonate in mammalian cells. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Lipid Research | 6. 最初と最後の頁 579-593 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.M090548 | 査読の有無 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 - |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Hiroshi Sagami, Ewa Swiezewska and Yoshihiro Shidoji | 4. 巻 82 |
| 2. 論文標題 The history and recent advances in research of polyprenol and its derivatives. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry | 6. 最初と最後の頁 1-9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2017.1411775. | 査読の有無 有 |
| 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 | 国際共著 該当する |

[学会発表] 計20件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡本恭子, 藪田末美, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 Geranylgeranoic acid induces pyroptosis and incomplete autophagy response through TLR4 signaling in human hepatoma derived HuH-7 cells. |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 四童子好廣, 藪田末美, 服部真帆, 安井佳香, 矢野美幸 |
| 2. 発表標題 Non-canonical pyroptosis induced by geranylgeranoic acid treatment in human hepatoma derived HuH-7 cells. |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田端佑規, 佐上博, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 ヒト肝癌由来細胞におけるゲラニルゲラノイン酸生成酵素に関する研究 |
| 3. 学会等名 第29回日本イソプレノイド研究会例会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 四童子好廣, 藪田末美, 岡本恭子 |
| 2. 発表標題 Geranylgeranoic acid induces non-canonical pyroptosis in human hepatoma derived HuH-7 cells. |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡本恭子, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 Geranylgeranoic acid (GGA)-induced cell death is mediated via lysosomal impairment. |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 ゲラニルゲラノイン酸(GGA)の生物学 |
| 3. 学会等名 第31回夏期油脂・コレステロール研究会(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田端佑規, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 ガラニルガラノイン酸生成におけるモノアミンオキシダーゼB (MAOB) の関与 |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第71回大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田端佑規, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 ヒト肝癌由来細胞におけるガラニルガラノイン酸生成酵素に関する研究 |
| 3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 植松沙也加, 田端佑規, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 C3H/HeNマウスにおける食餌性ガラニルガラノイン酸を用いた生産指数の向上 |
| 3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 岡本恭子, 関口春菜, 久積果, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 ヒト肝癌由来細胞株HuH-7細胞におけるガラニルガラノイン酸、その誘導体および種々の脂肪酸の脂肪滴動態に与える影響 |
| 3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 多価不飽和分枝鎖脂肪酸による癌細胞のピロトーシスの誘導 |
| 3. 学会等名 第40回日本臨床栄養学会総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田端佑規, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 ヒト肝癌由来細胞におけるゲラニルゲラノイン酸生合成酵素に関する研究 |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第70回大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 Biology of geranylgeranoic acid. |
| 3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017, Workshop |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田端 佑規, 佐上 博, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 哺乳動物における癌予防ゲラニルゲラノイン酸の生合成について |
| 3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田端佑規, 佐上博, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 哺乳動物細胞における発癌抑制性化合物グラニルグラノイン酸生成について |
| 3. 学会等名 第27回イソプレノイド研究会例会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田端佑規, 佐上博, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 ヒト肝癌由来細胞におけるグラニルグラノイン酸の生合成に関する研究 |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第69回大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田端 佑規, 荒木 優貴子, 佐上 博, 大森 正英, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 哺乳動物におけるグラニルグラノイン酸の生合成 |
| 3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田端 佑規, 荒木 優貴子, 大森 正英, 佐上 博, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 肝癌自然発症マウス(C3H/HeN)におけるグラニルグラノイン酸の生合成 |
| 3. 学会等名 第27回日本レチノイド研究会学術集会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田端佑規, 荒木優貴子, 佐上博, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 哺乳動物細胞でのゲラニルゲラノイン酸生合成に関する研究 |
| 3. 学会等名 第89回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田端佑規, 荒木優貴子, 佐上博, 四童子好廣 |
| 2. 発表標題 マウスおよびラットにおけるゲラニルゲラノイン酸の生合成について |
| 3. 学会等名 第26回イソプレノイド研究会例会 |
| 4. 発表年 2016年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Yoshihiro Shidoji and Hiroshi Sagami | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 Nova Publishers | 5. 総ページ数 46 |
| 3. 書名 Diterpenoids Types, Function and Research Chapter 4: Biology of Acyclic Diterpenoids | |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Yoshihiro Shidoji and Hiroshi Sagami | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 Nova Science Publishers | 5. 総ページ数 全196ページ中46ページ |
| 3. 書名 Chapter 4. Biology of Acyclic Diterpenoids, with Special Attention to Geranylgeranoic Acid and Its 2,3-Dihydro Derivative. in Diterpenoids: Types, Function and Research | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

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 |
|-------------------|--|---|----|
| 研究 分 担 者 | 岡本 恭子 (Okamoto Kyoko) (40714853) | 長崎県立大学・看護栄養学部・助教 (27301) | |