

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04011

研究課題名(和文) 亜鉛トランスポーターと亜鉛シグナルを標的とする対がん創薬研究

研究課題名(英文) Investigation of zinc transporters and signaling for development of anti-tumor drugs

研究代表者

深田 俊幸 (Fukada, Toshiyuki)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：70373363

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：亜鉛トランスポーターZIP10が、上皮性組織の形成に必要であることを示した。さらに、アトピー性皮膚炎患者の表皮でZIP10の発現が減少していることを見出し、ZIP10が創薬標的となる可能性を示した。また、亜鉛トランスポーターZIP14が悪液質に関与することを明らかにした。さらに、亜鉛欠乏がエピジェネティクスを攪乱することを示した。現在、各種亜鉛トランスポーターのプロモーターにEGFPを挿入した遺伝子改変マウスを用いて、がん病態における亜鉛シグナルの役割を検討している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性腫瘍における亜鉛シグナルの役割に焦点を当てて本研究を開始したが、研究段階で様々な発見がもたらされた。特に、亜鉛トランスポーターZIP10が毛包や表皮の形成に必須であること、アトピー性皮膚炎患者の患部ではその発現が減少していることについては、同様の研究領域からはもちろんのこと、一般からも多くの問い合わせを受けた。また、本研究によって、様々ながんにおける亜鉛トランスポーターの発現の精査の必要性が生じ、各種亜鉛トランスポーターのプロモーターにEGFPを挿入したマウスを作成した。当該マウスを用いることにより、皮膚がん等の様々ながんにおける亜鉛シグナルの役割解明と、創薬研究の進展が期待される。

研究成果の概要(英文)：We have found that zinc transporter ZIP10 is essential for epithelial formation in mice, and its possible involvement in atopic dermatitis. We also demonstrated that ZIP14 is involved in pathophysiology of cancer cachexia. In addition, we found that zinc deficiency abrogates epigenetics that results in blocking the keratinocyte differentiation. Recently, we have developed the series of mice in which EGFP was inserted in promoter of several zinc transporters, which will be useful to investigate the roles of zinc signals in physiology and pathophysiology. We are currently investigating the involvement of each zinc transporters in cancers by using these mice.

研究分野：器官形成学

キーワード：亜鉛シグナル トランスポーター シグナル伝達 悪性腫瘍 器官形成 創薬

1. 研究開始当初の背景

代表研究者は、がんに焦点を当てて、シグナル因子として機能する(亜鉛シグナル)および亜鉛トランスポーターの役割解明と創薬を目標に当該研究を計画した。研究開始当初において、がん病態における亜鉛シグナルの役割は十分に解明されていなかった。そこで、亜鉛トランスポーターZIP10を主要な分子モデルとして、がん病態における亜鉛シグナルの役割を解明するために本研究を開始した。以下に、研究開始当初の当該研究の概要を記す。

リンパ球における亜鉛シグナルの関与

亜鉛は生命維持に必須であり、その摂取量の低下は免疫不全・皮膚脆弱化・成長遅延・骨粗鬆症を主訴とする亜鉛欠乏症をもたらす(図書1,2)。最近では、不規則な生活や偏ったダイエットによっても亜鉛欠乏がもたらされることが判明し、亜鉛の恒常性異常と病気の発症には密接な関係があると認識されつつある。超高齢化社会を迎えている日本では、がんや免疫力低下がQOLに大きな影響を及ぼすため、これら疾患の分子機序の解明と、その異常を調整して改善することができる創薬に注目が集まっている。代表研究者は、亜鉛トランスポーターZIP10がBリンパ球に多く発現すること、ZIP10の亜鉛シグナルがBリンパ球の初期発生に重要に関与し、Bリンパ球前駆細胞の生存とBリンパ球の正常な抗原応答に必須であることを見出した(先行研究:Miyai et al, *PNAS* 2014; Hojyo et al, *PNAS* 2014)。これらの結果によって、亜鉛シグナルがリンパ球の恒常性の維持と機能に必要であることが示された。

がん組織に発現する亜鉛トランスポーターZIP10

ZIP10の亜鉛シグナルがリンパ球の生存維持に必要であることが判明したため、リンパ球等の血球系の恒常性破綻に起因する悪性腫瘍におけるZIP10の発現を精査した。その結果、急性骨髄性白血病や急性リンパ性白血病由来のがん細胞において、ZIP10の発現が有意に増加していること、濾胞性リンパ腫においてZIP10の顕著な発現上昇が認められた(先行研究:Miyai et al, *PNAS* 2014)。すなわち、がん細胞の生存や増殖等においても、ZIP10が重要に関与していることが示唆された。

上皮性組織に発現する亜鉛トランスポーターZIP10

上記のリンパ球やがんにおけるZIP10の役割を研究する過程において、ZIP10が皮膚毛包や胸腺上皮等の上皮性組織に限局的に発現することを発見した(図1A)。研究開始当初において、上皮性組織の形成や機能に直接関与する亜鉛トランスポーターに関する報告はなく、上皮系細胞は上皮間葉転換を介してがん病態と深く関連することから、上皮性組織におけるZIP10の発現と役割の解明は、がん疾患に関連する研究に意義があると思われた。

上述した一連の先行研究の結果は、亜鉛トランスポーターおよび亜鉛トランスポーターを介する亜鉛シグナルが、がん病態や上皮性組織の恒常性を理解するための重要な研究対象であることを示唆するものである。一方、研究開始当初において、亜鉛シグナルとがん病態および上皮性組織の恒常性との関連性については多くの未解決な問題が残されていた。そこで代表研究者は、「2. 研究の目的」に示す項目の解決を主眼に据えて、がん病態等の病気や上皮性組織の恒常性における亜鉛シグナルの役割解明を当面の目標として、当該研究を開始した。

2. 研究の目的

本研究は、上記の研究背景に準拠して、がん病態および上皮性組織等の恒常性における亜鉛シグナルの役割を明らかにすることを目標に計画した。具体的には、(1) 遺伝子改変マウスの解析、(2) ヒト疾患における亜鉛トランスポーターの役割、(3) 亜鉛シグナルの制御に関する創薬の観点から、がん病態および上皮性組織等における亜鉛シグナルの役割の解明を試みた。以下に実験内容を記す。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子改変マウスの解析

上皮性組織における亜鉛シグナルの役割を解明するために、亜鉛トランスポーター-ZIP10の遺伝子欠損マウスを用いて解析した。ZIP10に加えて、先行研究によってがん病態への関与が示唆されたZIP13とZIP14についても、それらの遺伝子欠損マウスを用いて解析した。

(2) ヒト疾患における亜鉛トランスポーターの役割

がん関連疾患における亜鉛トランスポーターの役割を解明するために、ヒト疾患データベースや臨床検体を用いて解析した。

(3) 亜鉛シグナルの制御に関する創薬研究

ZIP10に関して、創薬に係る化合物スクリーニングに用いる薬剤誘導性プラスミドと細胞株の構築を行った。さらに、がん病態におけるZIP10の発現変化や発現細胞の系譜を精査するために、*Zip10*遺伝子プロモーター下流にEGFP遺伝子を挿入したノックインマウスを作成した。がん病態に関与すると示唆されたZIP13とZIP14についても、薬剤誘導性プラスミドの構築と、各遺伝子プロモーター下流にEGFP遺伝子を挿入したノックインマウスを作成した。

4. 研究成果

(1) 遺伝子改変マウスの解析

先行研究 (Miyai et al, *PNAS* 2014) の過程で、ZIP10が皮膚毛包に限局的に発現することを見出した(図1A)。ZIP10の当該組織における役割を精査するために、上皮性組織でZIP10が欠損するマウスを作製して解析した。

その結果、上皮特異的 *Zip10* 遺伝子欠損マウスは、表皮の菲薄化と毛包の減少を呈し、皮膚バリア機能の障害が認められた。さらに、ZIP10がp63の転写能の活性化に重要な役割を果たしていることが示された(図1B,C, Bin et al, *PNAS* 2017)。

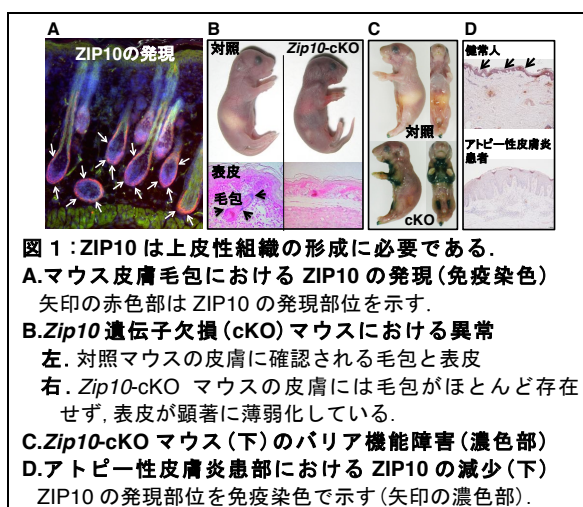


図1: ZIP10は上皮性組織の形成に必要である。
A. マウス皮膚毛包におけるZIP10の発現(免疫染色)
矢印の赤色部はZIP10の発現部位を示す。
B. *Zip10* 遺伝子欠損(cKO)マウスにおける異常
左. 対照マウスの皮膚に確認される毛包と表皮
右. *Zip10*-cKOマウスの皮膚には毛包がほとんど存在せず、表皮が顕著に薄弱化している。
C. *Zip10*-cKOマウス(下)のバリア機能障害(濃色部)
D. アトピー性皮膚炎患部におけるZIP10の減少(下)
ZIP10の発現部位を免疫染色で示す(矢印の濃色部)。

(2) ヒト疾患における亜鉛トランスポーターの役割

ZIP10が表皮や毛包の構築と維持に必要であることから、皮膚関連疾患におけるZIP10の発現を精査した。その結果、ZIP10の発現が、種々の皮膚がんで亢進していることを見出した(未発表)。さらに、アトピー性皮膚炎患者の表皮では、ZIP10の発現が顕著に減少していることを見出した(図1D, Nakajima et al, *J. Dermatol.*, 2020)。すなわち、皮膚疾患において、ZIP10が創薬標的分子となる可能性が示唆された。

また、ZIP10のがん細胞における意義について、ZIP10遺伝子をヒト肺がん細胞株A549においてノックダウンして解析した。その結果、ZIP10遺伝子がノックダウンされた細胞では、細胞増殖とスフェロイド形成の顕著な抑制が認められ、ZIP10がA549細胞の増殖とスフェロイド形成に必要であることを見出した(未発表)。

一方、転移性がんを罹患した患者の多くは、筋萎縮を伴うがん悪液質を発症する。がん悪液質患者由来の検体や疾患データベース、および *Zip14* 遺伝子欠損マウスを用いて検討した結果、がん悪液質における骨格筋萎縮の発症に、ZIP14が促進的に関与することを見出した(図2, Wang et al, *Nat. Med.*, 2018)。

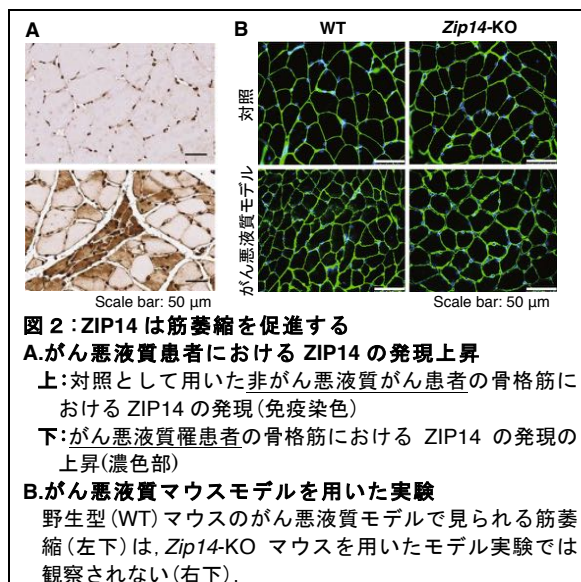


図2: ZIP14は筋萎縮を促進する
A. がん悪液質患者におけるZIP14の発現上昇
上: 対照として用いた非がん悪液質がん患者の骨格筋におけるZIP14の発現(免疫染色)
下: がん悪液質罹患患者の骨格筋におけるZIP14の発現の上昇(濃色部)
B. がん悪液質マウスモデルを用いた実験
野生型(WT)マウスのがん悪液質モデルで見られる筋萎縮(左下)は、*Zip14*-KOマウスを用いたモデル実験では観察されない(右下)。

本結果は、ZIP14 を介する亜鉛シグナルが、骨格筋の形成と維持に対して抑制的に作用することを示しており、がん悪液質治療の創薬標的として ZIP14 が有用であることを示唆している。

(3) 亜鉛シグナルの制御に関する創薬研究

上述のように、ZIP10 が皮膚毛包外根鞘に発現すること、上皮性組織特異的 *Zip10* 遺伝子欠損(cKO)マウスでは表皮の菲薄化と毛包の減少が生じ、皮膚バリア機能が損失すること (図 1A-C. Bin et al, *PNAS* 2017)、様々ながん細胞で ZIP10 の発現亢進が認められることから (先行研究: Miyai et al, *PNAS*, 2014)、ZIP10 陽性細胞が各種器官系の形成や各種の病態に深く関わり、ZIP10 の発現制御が正常な細胞機能の発現に必要であることが示唆された。そこで、*Zip10* 遺伝子プロモーターの下流に EGFP-IRES-ERT2Cre カセットを挿入したノックインマウス (*Zip10*-EGFP-KI マウス) を新たに作製した (図 3)。当該マウスを用いた予備実験では、既に報告した ZIP10 抗体を用いた FACS や免疫染色の結果と同様に、pro-B 細胞 (先行研究: Miyai et al, *PNAS*, 2014) や皮膚毛包外根鞘 (図 1A. Bin et al, *PNAS* 2017) における GFP 陽性細胞が確認された。すなわち、ZIP10 陽性細胞の系譜解析と役割解明等に係る実験に、本マウスが有用であることが示された。

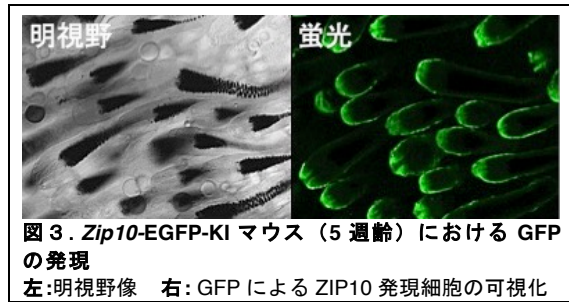


図 3. *Zip10*-EGFP-KI マウス (5 週齢) における GFP の発現
左: 明視野像 右: GFP による ZIP10 発現細胞の可視化

そこで、*Zip10* 遺伝子プロモーターの下流に EGFP-IRES-ERT2Cre カセットを挿入したノックインマウス (*Zip10*-EGFP-KI マウス) を新たに作製した (図 3)。当該マウスを用いた予備実験では、既に報告した ZIP10 抗体を用いた FACS や免疫染色の結果と同様に、pro-B 細胞 (先行研究: Miyai et al, *PNAS*, 2014) や皮膚毛包外根鞘 (図 1A. Bin et al, *PNAS* 2017) における GFP 陽性細胞が確認された。すなわち、ZIP10 陽性細胞の系譜解析と役割解明等に係る実験に、本マウスが有用であることが示された。

上記と同様の遺伝子改変マウス (遺伝子プロモーターの下流に EGFP-IRES-ERT2Cre を挿入したノックインマウス) は、がん病態に関与すると示唆された ZIP13 と ZIP14 にも適用して作成した。ZIP13 は、結合組織の形成に必要であることが示されているが (先行研究: Fukada et al, *PLoS One*, 2008)、最近の研究で、ZIP13 が細胞周期進行の抑制に関与することが示されている (未発表)。また、前述したように ZIP14 はがん悪液質における筋萎縮に関与していることから、ZIP14 発現細胞の系譜の解明は、がん悪液質の病態形成の理解に貢献すると思われる。

現在、各 EGFP-KI マウスの皮膚線維芽細胞から iPS 細胞を作成している。樹立した iPS 細胞は、がん化や細胞分化の過程における各亜鉛トランスポーターの発現変化の解析と、各亜鉛トランスポーター発現細胞の分化や増殖を制御する化合物のスクリーニング等に用いる予定である。加えて、ZIP10、ZIP13、ZIP14 に関して創薬に係る化合物スクリーニングに用いる薬剤誘導性発現プラスミドと、それらが導入された細胞株の構築を行った。これらの研究資材を用いて、亜鉛シグナルを制御する化合物のスクリーニングを順次実施する。

(4) その他: 亜鉛の欠乏がエピジェネティクスを攪乱する。

最近になって、亜鉛の欠乏がエピジェネティクスによる遺伝子発現のしくみを攪乱し、細胞機能を障害することを、ヒト表皮細胞、ヒト臨床検体、バイオインフォマティクス技術によるデータベース解析を用いた研究から明らかにした (Lee et al, *J. Dermatol. Sci.*, 2020)。亜鉛の欠乏は、皮膚炎、口内炎、褥瘡 (床ずれ)、味覚の異常、易感染性、成長遅延など、多種多様な生体機能に影響を。亜鉛の欠乏がエピジェネティクスを攪乱して様々な病気の発症に関与することは、亜鉛がエピジェネティクスの制御に関わる新たな環境因子であることを示している。今後の研究によって、亜鉛シグナルを調整してエピジェネティクスを制御することによる亜鉛欠乏症の新しい治療方法の確立を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 14件／うちオープンアクセス 6件）

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Ohashi W., T. Hara, T. Takagishi, K. Hase, T. Fukada | 4. 巻 64 |
| 2. 論文標題 Maintenance of intestinal epithelial homeostasis by zinc transporters | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Digestive Diseases and Sciences | 6. 最初と最後の頁 2404-2415 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10620-019-05561-2 | 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 - |
| 1. 著者名 Ohashi W., T. Fukada | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Contribution of zinc and zinc transporters in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Immunology Research | 6. 最初と最後の頁 8396878 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2019/8396878 | 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 Bin BH, SH. Lee, J. Bhin, T. Irie, S. Kim, J. Seo, K. Mishima, TR. Lee, D. Hwang, T. Fukada, EG. Cho | 4. 巻 180 |
| 2. 論文標題 The epithelial zinc transporter ZIP10 epigenetically regulates human epidermal homeostasis by modulating histone acetyltransferase activity | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Br J Dermatol. | 6. 最初と最後の頁 869-880 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/bjd.17339 | 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 |
| 1. 著者名 Wang G, A. Biswas, W. Ma, M. Kandpal, C. Coker, P. Grandgenett, M. Hollingsworth, R Jain, K Tanji, S Lopez-Pintado, A. Borczuk, D. Hebert, S. Jenkitkasemwong, S. Hojyo, R. Davuluri, M. Knutson, T. Fukada, S. Acharyya | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Metastatic cancers promote cachexia through ZIP14 upregulation in skeletal muscle | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Nature Medicine | 6. 最初と最後の頁 770-781 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41591-018-0054-2 | 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 |

| | |
|---|-------------------|
| 1. 著者名 Bin BH, S. Hojyo, J. Seo, T. Hara, T. Takagishi, K. Mishima, T. Fukada. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Slc39a Family of Zinc Transporters in Zinc Homeostasis in Skin. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Nutrients | 6. 最初と最後の頁 219 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu10020219 | 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 該当する |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Takagishi T, T. Hara, T. Fukada. | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 Recent Advances in the Role of SLC39A/ZIP Zinc Transporters In Vivo. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 2708 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18122708 | 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 Hojyo S., Bin BH, T. Fukada. | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Dysregulated zinc homeostasis in rare skin disorders | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Expert Opinion on Orphan Drugs | 6. 最初と最後の頁 865-873 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi/full/10.1080/21678707.2017.1394184 | 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 |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Bin BH, J. Bhin, M. Takaishi, K. Toyoshima, S. Kawamata, K. Ito, T. Hara, T. Watanbe, T. Irie, T. Takagishi, SH. Lee, HS. Jung, S. Rho, J. Seo, DH. Choi, D. Hwang, H. Koseki, O. Ohara, S. Sano, T. Tsuji, K. Mishima, T. Fukada. | 4. 巻 114 |
| 2. 論文標題 Requirement of zinc transporter ZIP10 for epidermal development: Implication of the ZIP10-p63 axis in epithelial homeostasis. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America | 6. 最初と最後の頁 12243-12248 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1710726114 | 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 |

| | |
|---|------------------------|
| 1. 著者名 Fukunaka A, T. Fukada, J. Bhin, L. Suzuki, T. Tsuzuki, Y. Tkamine, BH. Bin, T. Yoshihara, N. Ichinoseki-Sekine, H. Naito, T. Miyatsuka, S. Takamiya, T. Sasaki, T. Inagaki, T. Kitamura, S. Kajimura, H. Watada, Y. Fujitani. | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Zinc transporter ZIP13 suppresses beige adipocyte biogenesis and energy expenditure by regulating C/EBP- expression. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 PLoS Genetics | 6. 最初と最後の頁 e1006950 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1006950 | 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 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Nakajima K., MG. Lee, BH. Bin, T. Hara, T. Takagishi, S. Chae, S. Sano, T. Fukada. | 4. 巻 47 |
| 2. 論文標題 Possible involvement of zinc transporter ZIP10 in atopic dermatitis. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Dermatology | 6. 最初と最後の頁 e51-e53 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15190 | 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 |

| | |
|---|-----------------|
| 1. 著者名 Lee, MG., S. Chae, K. Nakajima, M. Ibi, H. Sano, T. Hara, H. Jo, T. Takagishi, B. Cha, J. Baek, E. Yoshigai, T. Ohashi, T. Irie, S. Sano, JS. Lee, T. Fukada, BH. Bin | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Implication of the zinc-epigenetic axis in epidermal homeostasis | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science | 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) 10.1016/j.jdermsci.2020.04.010 | 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22件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 3件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Toshiyuki Fukada |
| 2. 発表標題 Role of the zinc homeostatic system in skin and skeletal muscle development |
| 3. 学会等名 FAOPS2019 Symposium "Zinc physiology and pathophysiology" (座長および企画) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 トランスポーターから究明する亜鉛恒常性システムの重要性 |
| 3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会シンポジウム「必須微量元素研究のパラダイムシフト」(座長および企画)(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 亜鉛はなぜ健康診断に必要なのか：基礎研究の観点から |
| 3. 学会等名 第1回日本亜鉛栄養治療研究会 関東・甲信越支部学術集会(教育講演)(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 "Zinc Biology" : An emerging life science research field |
| 3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会ワークショップ(座長および企画)(招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 亜鉛シグナル：亜鉛と皮膚：最新の研究から捉える温故知新 |
| 3. 学会等名 第20回日本褥瘡学会学術集会(教育講演)(招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 亜鉛生命医科学：亜鉛の生理的意義と病気への関わりを究明する新しい学術領域 |
| 3. 学会等名 第28回口腔内科学会・第31回日本口腔診断学会 合同学術大会（教育講演）（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 なぜ亜鉛は健康維持に必要なのか |
| 3. 学会等名 仙台市医療センター 仙台オープン病院登録医会「登録医会総会特別講演会」（教育講演）（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 亜鉛シグナル |
| 3. 学会等名 高松臨床亜鉛治療講演会（教育講演）（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 健康における亜鉛の重要性：歴史と医薬学的な視点から |
| 3. 学会等名 平成30年度 第1回「エコタイプ次世代植物工場」研究会（教育講演）（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 なぜ私たちは亜鉛を必要とするのか？「基礎研究と臨床研究によるその追求と理解」 |
| 3. 学会等名 第16回沖縄臨床栄養懇話会（教育講演）， 那覇（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 なぜ亜鉛は健康の維持に大切なのか？「研究から見えてきた亜鉛の役割」 |
| 3. 学会等名 和歌山講演会（教育講演）， 和歌山（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Toshiyuki Fukada and Bum-Ho Bin |
| 2. 発表標題 Requirement of zinc transporter SLC39A7/ZIP7 for skin dermal development to fine-tune endoplasmic reticulum function |
| 3. 学会等名 第5回国際亜鉛生物学会学術集会シンポジウム（ISZB-2017：企画，座長），キプロス（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 「亜鉛生命医学」個体恒常性システムを究明する新しい研究領域 |
| 3. 学会等名 第28回日本微量元素学会学術集会シンポジウム（座長および企画）（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 「なぜ亜鉛は健康維持に必要なのか」 |
| 3. 学会等名 亜鉛栄養治療研究会 7周年記念市民公開講座（教育講演），京都（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 「なぜ亜鉛は健康維持に必要なのか？」 -必須微量元素である亜鉛の役割について- |
| 3. 学会等名 香川勉強会（教育講演），高松（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 なぜ亜鉛が必要なのか？上皮と間葉における亜鉛シグナルの意義 |
| 3. 学会等名 第64回日本栄養改善学会 学術集会シンポジウム，徳島（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 亜鉛はなぜ生命維持に必要なのか？亜鉛生命医科学の最前線 |
| 3. 学会等名 第64回日本臨床検査医学会学術集会 第29回世界病理臨床検査医学会連合会議（ランチョンセミナー），京都（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Toshiyuki Fukada and Bum-Ho Bin |
| 2. 発表標題 Requirement of zinc transporter SLC39A7/ZIP7 for skin dermal development to fine-tune endoplasmic reticulum function |
| 3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会ワークショップ(ConBio-2017: (座長および企画), 神戸(招待講演)) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Toshiyuki Fukada |
| 2. 発表標題 Requirement of zinc transporter ZIP10 for epidermis and hair follicle development |
| 3. 学会等名 第95回日本生理学会大会シンポジウム(座長および企画), 高松(招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 骨格筋の恒常性制御における亜鉛トランスポーターZIP13とZIP14の相反する役割 |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会ワークショップ「異分野との点描によって映し出す亜鉛生命科学の新しい展開」(座長および企画), 福岡(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 深田俊幸 |
| 2. 発表標題 亜鉛に関する温故知新『なぜ亜鉛は必要なのか?』 |
| 3. 学会等名 日本亜鉛栄養治療研究会 第1回東北・北海道支部学術集会, 仙台(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Toshiyuki Fukada |
| 2. 発表標題 Reciprocal roles of zinc transporters ZIP13 and ZIP14 in skeletal muscle homeostasis |
| 3. 学会等名 The 6th Meeting of International Society for Zinc Biology (ISZB-2019,大会長), Kyoto (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Toshiyuki Fukada*, Taiho Kambe* (*編集者) | 4. 発行年 2018年 |
| 2. 出版社 MDPI, Basel | 5. 総ページ数 282 |
| 3. 書名 Zinc Signaling in Physiology and Pathogenesis | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Toshiyuki Fukada*, Taiho Kambe* (*編集者) | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 Springer Nature, Singapore | 5. 総ページ数 413 |
| 3. 書名 Zinc Signaling, second edition | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| <p>〔プレスリリース〕</p> <p>1. 2010年5月25日 徳島文理大学, 亜鉛の欠乏は、エピジェネティクスを攪乱する。-亜鉛欠乏症がもたらす細胞障害の原因を発見 -アトピー性皮膚炎に関わる新たな分子を発見, 対象論文: Journal of Dermatological Science, in press 2020, doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.010</p> <p>2. 2019年12月26日 徳島文理大学, アトピー性皮膚炎に関わる新たな分子を発見, 対象論文: The Journal of Dermatology 47: e51-e53, 2020, doi: 10.1111/1346-8138.15190</p> <p>3. 2017年10月26日 徳島文理大学, 毛や皮膚の形成における亜鉛の新たな役割を解明, 対象論文: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 114: 12243-12248, 2017, doi: 10.1073/pnas.1710726114</p> <p>〔徳島文理大学薬学部 病態分子薬理学研究室ホームページ〕 http://p.bunri-u.ac.jp/lab22/</p> |
|--|

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 |
|-------|--|---|----|
| 連携研究者 | 原 貴史 (Hara Takafumi) (90546722) | 徳島文理大学・薬学部・講師 (36102) | |
| 連携研究者 | 小原 収 (Ohara Osamu) (20370926) | 公益財団法人かずさDNA研究所・その他部局等・副所長 (82508) | |
| 連携研究者 | 美島 健二 (Mishima Kenji) (50275343) | 昭和大学・歯学部・教授 (32622) | |
| 連携研究者 | 木村 徹 (Kimura Toru) (30433725) | 杏林大学・医学部・准教授 (32610) | |