

令和 6 年 5 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2019～2023

課題番号：19H05649

研究課題名（和文）生体の酸化ストレス応答の分子メカニズム解明とその疾病予防・治療への応用

研究課題名（英文）Deciphering Molecular Basis for the Anti-Oxidative Stress Response and Application of the Basis for Disease Prevention and Therapy

研究代表者

山本 雅之（Yamamoto, Masayuki）

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授

研究者番号：50166823

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 153,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、酸化ストレス応答機構KEAP1-NRF2系の機能と制御の分子メカニズムの解明、さらに、加齢関連疾患の予防・治療におけるNRF2の貢献を明らかにすることを目指した。KEAP1による複数センサー残基を使い分ける仕組みを解明した。また、糖尿病や認知症などの疾患予防や治療にNRF2活性化が有効であることを実証した。さらに、世界で初めて遺伝子ノックアウトマウスの宇宙滞在実験に成功し、宇宙ストレス応答に対するNRF2の寄与を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は酸化ストレス感知メカニズムの分子基盤を明らかにしたが、この知見は今後の創薬開発に極めて有益な情報を提供するものと期待される。また、本研究の宇宙マウス実験は、今後の病態モデルマウスを用いた宇宙実験や老化研究のロールモデルになると期待される。宇宙滞在による加齢変化の克服にNRF2が重要であることを示したことは、宇宙旅行の健康管理に重要な知見を与えるだけでなく、地上における加齢変化に関連する疾患予防および健康長寿実現に貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to clarify the molecular mechanisms of the oxidative stress response mechanism by the KEAP1-NRF2 system, and to demonstrate the contribution of NRF2 to the prevention and treatment of age-related diseases. We elucidated the mechanism by which KEAP1 selectively uses multiple sensor residues. We also demonstrated that NRF2 activation is effective in preventing and treating diseases such as diabetes and dementia. Furthermore, we succeeded in the first space travel experiment with Nrf2 gene knockout mice, and clarified the contribution of NRF2 to space stress response.

研究分野：分子医化学

キーワード：ストレス応答

1. 研究開始当初の背景

酸化ストレスや外来異物に対する生体応答系の破綻は、様々な疾患発症と密接に関わる。ストレス関連疾患の発症を未然に防ぐために、生体は環境ストレスに対して迅速に応答し、恒常性を維持する仕組みを保持している。NRF2は、酸化ストレスや異物・毒物代謝に関わる酵素群の遺伝子を統一的に制御しており、このような生体防御の要として働く転写因子である。NRF2は、非ストレス刺激下ではKEAP1-CUL3を構成因子とするユビキチンE3リガーゼ複合体によりユビキチン化され、プロテアソームにより迅速に分解されている。KEAP1はユビキチンE3リガーゼ複合体の基質認識アダプターとして機能するだけでなく、酸化ストレスや環境ストレスのセンサー分子としても機能する。例えば、KEAP1が酸化ストレス刺激を感知すると、同複合体はユビキチンリガーゼ活性を失い、NRF2のユビキチン化反応は停止する。その結果、分解を免れて安定化したNRF2は核内に蓄積し、抗酸化剤応答配列(ARE)に結合して、種々の標的遺伝子の転写・発現を活性化する。NRF2は抗酸化や異物代謝という従来から想定されていた機能にとどまらず、抗炎症機能や代謝改善効果も発揮しているため、NRF2活性化による生体防御機能の増強作用は創薬の面から大きな注目を浴びており、様々な疾患治療への応用を目指して、多くのNRF2誘導剤の開発計画が進行していたという背景がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、生体がいかに過剰な酸素の存在を感知し、そのストレスに応答して恒常性を維持しているのかを解明すること、また、いかに生体の加齢老化にそのような応答系の機能が対応しているのか理解することである。即ち、本研究では、KEAP1-NRF2制御系が酸化ストレスを「感知」する分子メカニズムを解明すること、また、その基盤に立ってKEAP1-NRF2制御系がいかに種々の病態の治療や予防に貢献しているのかを理解すること、に挑戦した。

本研究では、このような目的の実現に向かって、以下の3点に取り組んだ。

1). KEAP1-NRF2制御系による酸化ストレス感知メカニズムの解明

KEAP1-NRF2系は、酸化ストレスや毒性化学物質ストレスなどに応答して生体を防御しているが、これらのストレス応答は生体の恒常性維持において中心的な貢献をしている。しかし、特に酸化ストレスの感知とそれへの応答機構の解明は遅れていた。そこで、本研究では、酸化ストレス応答におけるKEAP1分子のセンサー機能の解明に取り組んだ。

2). KEAP1-NRF2系の動的な構造・機能連関の解明

これまでの研究では、システイン残基修飾によりKEAP1-CUL3複合体にどのような構造変化が起こり、それによって複合体のユビキチンリガーゼ活性がいかに減弱するのか、その詳細な分子メカニズムの解明には至っていなかった。この課題を克服するために、KEAP1によるユビキチンリガーゼ活性の調節機構解明に取り組んだ。

3). NRF2活性に対する介入に基づく健康長寿戦略の確立と有効性検証

多くの加齢関連疾患の発症基盤に酸化ストレスの増悪と非感染性微少炎症の惹起・持続が存在するものと予測しており、NRF2の抗酸化・抗炎症作用を活用することで、多くの加齢関連疾患の予防・発症遅延・治療を実現して、健康寿命の延伸に資することができるものと考えられる。本研究では、以下の病態モデル系を活用して、それらのモデル動物のNRF2活性を増大させたり、減少させたりして、この仮説を検証した。

- 1) アルツハイマー病の予防・治療に対するKEAP1-NRF2制御系の貢献
- 2) 関節炎の予防・治療に対するKEAP1-NRF2制御系の貢献
- 3) 2型糖尿病の予防・治療に対するKEAP1-NRF2制御系の貢献
- 4) がん微小環境に対するKEAP1-NRF2制御系の貢献
- 5) 宇宙環境「老化加速モデル」に対するKEAP1-NRF2制御系の貢献

3. 研究の方法

1). KEAP1-NRF2 制御系による酸化ストレス感知メカニズムの解明

H₂O₂ を感知できないシステイン残基変異体 KEAP1 について、培養細胞レベルでセンサーシステイン残基の詳細な機能検証を行う。また、そのシステイン残基置換ノックインマウスを作製して、H₂O₂ 応答する KEAP1 センサーシステイン残基の生理的貢献を検証した。

2). KEAP1-NRF2 系の動的な構造・機能連関の解明

KEAP1 および NRF2 の精製タンパク質を用いて、NMR 解析（東北大 小柴生造教授との共同研究）および X 線構造解析（兵庫県立大 水島恒裕教授との共同研究）を実施した。

3). NRF2 活性に対する介入に基づく健康長寿戦略の確立と有効性検証

- 1) アルツハイマー病の予防・治療に対する KEAP1-NRF2 制御系の貢献 アルツハイマー病モデルとして、アミロイド前駆体タンパク質 (APP) /Tau 変異体共発現モデルおよび APP 変異体ノックインマウスを用いて、NRF2 活性化剤による影響を検討した。
- 2) 関節炎の予防・治療に対する KEAP1-NRF2 制御系の貢献 関節炎モデルとして SKG マウスを用いて、NRF2 活性化剤による影響を検討した。
- 3) 糖尿病の予防・治療に対する KEAP1-NRF2 制御系の貢献 糖尿病モデルとして Akita マウスを用いて、NRF2 活性化剤による影響を検討した。
- 4) がん微小環境に対する KEAP1-NRF2 制御系の貢献 各種 KEAP1-NRF2 遺伝子改変マウスを利用し、がん微小環境に対する影響を検討した。
- 5) 宇宙環境「老化加速モデル」に対する KEAP1-NRF2 制御系の貢献 JAXA との共同研究により NRF2 遺伝子破壊マウスを用いた宇宙滞在実験を行い、その影響を検討した。

4. 研究成果

KEAP1-NRF2 制御系による酸化ストレス感知メカニズムの解明 (*Cell Reports* 2019)

NRF2 誘導剤と高反応性の KEAP1 のシステイン残基に対する系統的なシステイン残基置換実験を実施した。それらの KEAP1 変異体分子やマウスの解析の結果、KEAP1 は複数のセンサーシステイン残基を使い分け、多様な環境ストレスに対して、精密な応答をしていることを見出した。このマルチセンシング機構は KEAP1 分子中のシステイン残基に暗号化されたメカニズムであることから、このメカニズムを「システイン・コード」と命名した。その過程で、KEAP1 の 25 個のシステイン残基のうち、11 個を KEAP1 のユビキチンリガーゼ活性を保ったまま別のアミノ酸に置換した KEAP1 分子を作出することに成功した。また、そのうち重要な 7 個のシステイン残基を改変したマウスの作出にも成功した。それらの分子やマウスの解析の結果、KEAP1 は複数のセンサーシステイン残基を使い分け、酸化ストレスを感知していることを見出した。酸化ストレスによって KEAP1 の複数のシステイン残基の間でジスルフィド結合が形成され、その結果 NRF2 を活性化すると考えられた。このメカニズムの解明により、KEAP1 は、仮に不具合が発生した場合においても酸化ストレスを感知して生体を守ることができる巧妙な仕組み（フェイルセーフ機構）を備えていることが明らかになった。この仕組みは、酸化ストレス感知に必要なシステイン残基の一部が親電子性ストレスなどによる修飾を受けてしまった場合でも、残ったシステイン残基の間でジスルフィド結合 (SS 結合) を形成することで NRF2 活性化を引き起こすことを可能にするメカニズムである。そのため、システイン残基を 1 つずつ失わせる従来の解析方法では明らかにすることは難しく、複数のシステイン残基を同時に失わせる解析アプローチを採用することによって明らかにすることに成功した。この過酸化水素を感知する KEAP1 システイン残基の解明は、長い歴史のある酸素生物学の研究分野での最も重要な発見の一つである。

NRF2 活性化によるアルツハイマー病改善作用の解明 (*Mol Cell Biol* 2020)

我が国では高齢化に伴い、認知症が増加している。アルツハイマー病は認知症の主な原因であることから社会的に重要な疾患であるが、治療の有効性が十分ではないことから、新しい治療法の開発が待たれている。以前より、アルツハイマー病の脳では、酸化ストレスや炎症が増加することが知られてきたが、それらを標的とした治療の有効性については、十分に解明されていなかった。そこで、抗酸化酵素や解毒代謝酵素の遺伝子発現を増加させたり、炎症を引き起こすサイトカイン遺伝子発現を低下させる働きを有する NRF2 に注目し、NRF2 活性化がアルツハイマー

病で発生する酸化ストレスや炎症を抑制して、その病態を改善することを期待して検証を行った。アルツハイマー病モデルとして、アミロイド前駆タンパク質 (APP) の遺伝子変異ノックインマウスである App^{NLGF} マウスを利用した。KEAP1 ノックダウンマウス (Keap1^{FA/FA}) と組み合わせた App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA} マウスを解析することで、Nrf2 活性化のアルツハイマー病に対する効果を、より正確に同定することに成功した。アルツハイマー病モデルである App^{NLGF} マウスでは、認知機能の障害を認めたが、NRF2 活性化アルツハイマー病モデルの App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA} マウスでは、認知機能障害が改善した。App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA} マウスの脳内では、App^{NLGF} マウスと比べ、グルタチオン合成関連酵素の発現が増加し、炎症性サイトカインが低下していた。App^{NLGF} マウスでは、脳内に生じたアミロイド斑の周囲に活性化したミクログリアが集まり炎症が引き起こされ、加えて神経細胞線維の低下を認めた。ところが、NRF2 が活性化した App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA} マウスでは、これらの異常が軽減されていた。さらに App^{NLGF}::Keap1^{FA/FA} マウスでは、脳内の還元型グルタチオンが増加することで、酸化ストレスが低下していることも明らかになった。NRF2 を活性化する親電子性分子として、ワサビに含まれる 6-MSITC を App^{NLGF} マウスに経口投与して、アルツハイマー病への治療効果を検証した。App^{NLGF} マウスへの 6-MSITC 投与は、脳内の活性化型ミクログリア数を低下させました。さらに 6-MSITC の投与は、App^{NLGF} マウスにおける認知機能の障害を軽減することが明らかになった。以上から、化合物投与による NRF2 活性化もアルツハイマー病の病態を改善できることが明らかになった。本研究により、Nrf2 の活性化が酸化ストレスや炎症を軽減して、アルツハイマー病の病態を改善させることを解明することができた。今後は、NRF2 を標的とした脳の酸化ストレスや炎症の抑制に基づく、アルツハイマー病への新しい予防法・治療法の開発が可能になるものと期待される。

微小環境での NRF2 活性化は、NRF2 活性化を伴う悪性腫瘍の進行を制限する (*Cancer Res* 2020)

NRF2 は、細胞が毒物や酸化ストレスに曝された際に活性化し、これらのストレスから細胞を防御する役割をもつ転写因子である。肺がんの約 20-30%には、NRF2 が常に活性化するような遺伝子変異が生じており、これによりがん細胞は抗がん剤治療や放射線治療に対する抵抗性を獲得することが知られている。このような NRF2 活性化を伴う悪性腫瘍に対して、がん細胞における NRF2 を抑制する治療法が検討されている。しかし、NRF2 はストレスから正常細胞を守る役割もあるため、NRF2 の抑制は副作用の懸念があり、実用化されていない。一方で、免疫細胞などの正常細胞で NRF2 を活性化すると、腫瘍の進行を抑制できることが報告されている (*Cancer Prev Res* 2014)。そこで本研究では、NRF2 活性化を伴う悪性腫瘍についても、周囲の正常細胞での NRF2 を活性化させることで、腫瘍を抑制できるか検討した。KEAP1 タンパク質の量を減らすことで NRF2 を全身で活性化させたマウスと、対照となる野生型のマウスに、NRF2 活性化肺がんを作らせ、がんの進行を観察しました。野生型マウスと比べて、全身で NRF2 を活性化したマウスは、腫瘍の大きさが減少し、生存率が上昇した。さらに、全身で NRF2 を活性化したマウスにおいて、血液細胞 (免疫細胞) でのみ NRF2 を活性化しないようにすると、腫瘍抑制効果が弱まったことから、特に免疫細胞における NRF2 活性化が腫瘍抑制に重要であることがわかった。NRF2 は正常細胞をストレスから保護する役割をもつため、NRF2 を抑制する治療法に比べて、この治療法では副作用が少なくなると考えられた。この研究成果は、予後不良のがんに対する新しい治療法の開発に結びつくものと期待される。

宇宙マウス研究から健康長寿のヒントを発見 (*Commun Biol* 2020)

人類が宇宙進出を果たすためには、宇宙放射線や微小重力環境などの宇宙環境ストレスによる健康リスクを克服することが必要である。NRF2 は一群の生体防御遺伝子を活性化し、地上における様々なストレスに対して保護的に働くことが知られているので、宇宙ストレスの防御にも有効ではないかと考え、それを検討・実証する目的で本研究の着想に至った。JAXA が公募した国際宇宙ステーション (ISS) 「きぼう」フィジビリティスタディに採択され、NRF2 遺伝子ノックアウトマウスの国際宇宙ステーション (ISS) 長期滞在実験を進めた。野生型および NRF2 遺伝子ノックアウトマウスの雄それぞれ 6 匹合計 12 匹をケネディ宇宙センターから打ち上げ、ISS 「きぼう」で飼育した。約 30 日間の軌道上滞在を終え、12 匹すべてが生きて帰還した。遺伝子ノックアウトマウスの宇宙滞在後の生存帰還に成功したのは世界初である。帰還したマウスの詳細な解析を行った結果、宇宙滞在によって様々な臓器で NRF2 が活性化していることがわか

った。また、宇宙滞在マウスでは各臓器における遺伝子発現や血中代謝物の変化が確認され、その一部はヒトの加齢性変化と同じ変化であることがわかった。さらに、加齢変化でも見られる白色脂肪細胞サイズの肥大化が宇宙滞在マウスで観察された。宇宙に滞在すると筋肉量の低下など加齢に似た現象が起きることは知られていたが、遺伝子発現や血中代謝物の加齢変化が確認されたのは初めてである。これらの宇宙滞在による加齢変化が *Nrf2* 遺伝子ノックアウトマウスにおいて加速していることがわかった。このことから、宇宙ストレスは様々な加齢変化を早回しで引き起こすこと、そして NRF2 はその加齢変化に対抗して食い止める役割があることが明らかになった。本研究成果は今後の**病態モデルマウスを用いた宇宙実験や老化研究のロールモデル**になると期待される。

細胞内 NRF2 発現量が化学発がんにおける食道上皮細胞の運命を決定する (*Mol Cell Biol* 2021)

NRF2 は、生体防御酵素群の発現を誘導して、発がん物質に対する細胞保護効果を強める働きをする。一方、NRF2 欠失マウスでは種々の発がん物質に対する感受性が高まっており、化学発がんが起りやすいことが知られている。しかし、従来のモデルでは NRF2 を全身性に欠失した状態のマウスでの化学発がんを検討しており、正常細胞と NRF2 欠失細胞が混在する条件での化学発がんは調べられていなかった。本研究では、食道上皮において NRF2 欠失細胞と正常細胞がほぼ同等に混在するマウスを作出し、同マウスに発がん物質 4-ニトロキノリン-1-オキサイド (4NQO) を投与して、同上皮における正常細胞と NRF2 欠失細胞の挙動を検討した。本マウスの食道上皮においては、通常環境では NRF2 欠失細胞と正常細胞が混在した。しかし、4NQO を曝露した際には NRF2 欠失細胞が選択的に排除され、存在しなくなっていた。4NQO が誘導した腫瘍の大半は NRF2 欠失細胞由来ではなく、NRF2 発現細胞由来であった。これらの結果から、従来の予想に反して、**化学発がん剤は NRF2 欠失細胞ではなく、発現細胞を発がん**に導くこと、また、NRF2 欠失細胞が食道上皮に出現しても、その組織環境から、直ぐに発がんする運命をたどる可能性は低いことが理解される。

NRF2 による糖尿病性腎臓障害の保護作用 (*Redox Biol* 2022)

糖尿病性腎臓病は重症化すると血液透析導入の可能性もある重要な疾患であるが、進行を抑える治療が主流で本質的な治療法は存在しない。糖尿病では、酸化ストレスや炎症を原因とする腎臓の障害が知られている。そこで、糖尿病モデル Akita マウスと NRF2 の遺伝子ノックアウトマウスを組み合わせた複合変異マウスを作製した結果、この複合変異マウスの腎臓では、糸球体の毛細血管および酸化ストレスが増加した尿細管が拡大し、血液中の尿毒症物質の濃度が上昇することを発見した。また、腎臓の病理学的解析を行ったところ、Akita マウスの尿細管には、円柱と呼ばれる凝固沈殿物が観察されるが、NRF2 ノックアウト Akita マウスでは、円柱が増加しており、KEAP1 ノックダウンした Akita マウスでは、円柱がほとんど観察されず、腎臓が保護されていることが明らかになった。本研究の成果により、*Nrf2* は糖尿病の腎臓の障害を抑制する働きをしていることが明らかになった。現在、糖尿病性腎臓病に対する治療薬として、NRF2 を活性化する薬剤の臨床試験が進められているが、本研究で得られた知見を利用することで、糖尿病性腎臓病の新しい治療法の開発が加速することが期待される。

KEAP1-NRF2 系によるストレス応答の Hinge-Latch メカニズムの実証 (*Commun Biol* 2021)

KEAP1-NRF2 系によるストレス応答の分子機構として、Hinge-Latch (蝶番と門) メカニズムモデルが提唱されていた。NRF2 は 2 箇所の結合モチーフ (DLGex と ETGE) を介して、KEAP1 ホモ二量体と結合するが、KEAP1 がストレスを感知すると、低親和性の DLGex モチーフと KEAP1-DC ドメインとの相互作用が乖離し、その結果、NRF2 ユビキチン化の効率が低下し、NRF2 分解抑制による NRF2 タンパク質の蓄積が引き起こされると考えられていた。このモデルを検証するために、NMR 法により KEAP1-NRF2 の相互作用を解析した。その結果、オートファジーシャペロン p62 タンパク質の蓄積や、非親電子性の KEAP1-NRF2 タンパク質相互作用 (PPI) 阻害剤 (PRL295 や NG262) は、DLGex-KEAP1 相互作用を阻害することが実証され、Hinge-Latch メカニズムによる NRF2 活性化の分子機構が証明された。KEAP1-NRF2 PPI 阻害剤は、特異性の高い次世代型 NRF2 活性化剤として注目されており、本研究の知見は、創薬開発に重要な情報を与えるものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計54件（うち査読付論文 54件 / うち国際共著 16件 / うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Edamitsu Tomohiro, Taguchi Keiko, Okuyama Ryuhei, Yamamoto Masayuki	4. 巻 11
2. 論文標題 AHR and NRF2 in Skin Homeostasis and Atopic Dermatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 227 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox11020227	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 Panda Harit, Wen Huaichun, Suzuki Mikiko, Yamamoto Masayuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Multifaceted Roles of the KEAP1-NRF2 System in Cancer and Inflammatory Disease Milieu	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 538 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox11030538	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 Suzuki Norio, Iwamura Yuma, Nakai Taku, Kato Koichiro, Otsuki Akihito, Urano Akira, Saigusa Daisuke, Taguchi Keiko, Suzuki Mikiko, Shimizu Ritsuko, Yumoto Akane, Okada Risa, Shirakawa Masaki, Shiba Dai, Takahashi Satoru, Suzuki Takafumi, Yamamoto Masayuki	4. 巻 101
2. 論文標題 Gene expression changes related to bone mineralization, blood pressure and lipid metabolism in mouse kidneys after space travel	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 92 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2021.09.031	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 Nakai Taku, Saigusa Daisuke, Iwamura Yuma, Matsumoto Yotaro, Umeda Keiko, Kato Koichiro, Yamaki Hayato, Tomioka Yoshihisa, Hirano Ikuo, Koshiba Seizo, Yamamoto Masayuki, Suzuki Norio	4. 巻 197
2. 論文標題 Esterification promotes the intracellular accumulation of roxadustat, an activator of hypoxia-inducible factors, to extend its effective duration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114939 ~ 114939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2022.114939	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 Baird Liam, Kensler Thomas W., Yamamoto Masayuki	4. 巻 74
2. 論文標題 Novel NRF2 activated cancer treatments utilizing synthetic lethality	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IUBMB Life	6. 最初と最後の頁 1209 ~ 1231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iub.2680	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 Panda Harit, Suzuki Mikiko, Naito Mitsuru, Saito Ritsumi, Wen Huaichun, Baird Liam, Uruno Akira, Miyata Kanjiro, Yamamoto Masayuki	4. 巻 187
2. 論文標題 Halofuginone micelle nanoparticles eradicate Nrf2-activated lung adenocarcinoma without systemic toxicity	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 92 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2022.05.017	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 Wakamori Shun, Taguchi Keiko, Nakayama Yuki, Ohkoshi Akira, Sporn Michael B., Ogawa Takenori, Katori Yukio, Yamamoto Masayuki	4. 巻 188
2. 論文標題 Nrf2 protects against radiation-induced oral mucositis via antioxidation and keratin layer thickening	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 206 ~ 220
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.239	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 Kuga Ayumi, Tsuchida Kouhei, Panda Harit, Horiuchi Makoto, Otsuki Akihito, Taguchi Keiko, Katsuoka Fumiki, Suzuki Mikiko, Yamamoto Masayuki	4. 巻 42
2. 論文標題 The -TrCP-Mediated Pathway Cooperates with the Keap1-Mediated Pathway in Nrf2 Degradation In Vivo	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mcb.00563-21	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 Katsuoka Fumiki, Otsuki Akihito, Hatanaka Nozomi, Okuyama Haruna, Yamamoto Masayuki	4. 巻 42
2. 論文標題 Target Gene Diversity of the Nrf1-MafG Transcription Factor Revealed by a Tethered Heterodimer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mcb.00520-21	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 Liu Yexin, Uruno Akira, Saito Ritsumi, Matsukawa Naomi, Hishinuma Eiji, Saigusa Daisuke, Liu Hong, Yamamoto Masayuki	4. 巻 58
2. 論文標題 Nrf2 deficiency deteriorates diabetic kidney disease in Akita model mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 102525 ~ 102525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2022.102525	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 Hirose Wataru, Oshikiri Hiroyuki, Taguchi Keiko, Yamamoto Masayuki	4. 巻 14
2. 論文標題 The KEAP1-NRF2 System and Esophageal Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4702 ~ 4702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers14194702	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 Hirose Wataru, Horiuchi Makoto, Li Donghan, Motoike Ikuko N., Zhang Lin, Nishi Hafumi, Taniyama Yusuke, Kamei Takashi, Suzuki Mikiko, Kinoshita Kengo, Katsuoka Fumiki, Taguchi Keiko, Yamamoto Masayuki	4. 巻 15
2. 論文標題 Selective Elimination of NRF2-Activated Cells by Competition With Neighboring Cells in the Esophageal Epithelium	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 153 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2022.09.004	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 Dayalan Naidu S, Suzuki T, Dikovskaya D, Knatko EV, Higgins M, Sato M, Novak M, Villegas JA, Moore TW, Yamamoto M, Dinkova-Kostova AT.	4. 巻 25
2. 論文標題 The isoquinoline PRL-295 increases the thermostability of Keap1 and disrupts its interaction with Nrf2	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103703 ~ 103703
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103703	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 Suzuki Norio, Iwamura Yuma, Nakai Taku, Kato Koichiro, Otsuki Akihito, Uruno Akira, Saigusa Daisuke, Taguchi Keiko, Suzuki Mikiko, Shimizu Ritsuko, Yumoto Akane, Okada Risa, Shirakawa Masaki, Shiba Dai, Takahashi Satoru, Suzuki Takafumi, Yamamoto Masayuki	4. 巻 101
2. 論文標題 Gene expression changes related to bone mineralization, blood pressure and lipid metabolism in mouse kidneys after space travel	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 92 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2021.09.031	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 Edamitsu Tomohiro, Taguchi Keiko, Okuyama Ryuhei, Yamamoto Masayuki	4. 巻 11
2. 論文標題 AHR and NRF2 in Skin Homeostasis and Atopic Dermatitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 227 ~ 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox11020227	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 Nakai Taku, Saigusa Daisuke, Iwamura Yuma, Matsumoto Yotaro, Umeda Keiko, Kato Koichiro, Yamaki Hayato, Tomioka Yoshihisa, Hirano Ikuo, Koshiba Seizo, Yamamoto Masayuki, Suzuki Norio	4. 巻 197
2. 論文標題 Esterification promotes the intracellular accumulation of roxadustat, an activator of hypoxia-inducible factors, to extend its effective duration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 114939 ~ 114939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2022.114939	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 Panda Harit, Wen Huaichun, Suzuki Mikiko, Yamamoto Masayuki	4. 巻 11
2. 論文標題 Multifaceted Roles of the KEAP1-NRF2 System in Cancer and Inflammatory Disease Milieu	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 538 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox11030538	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 Katsuoka Fumiki, Otsuki Akihito, Hatanaka Nozomi, Okuyama Haruna, Yamamoto Masayuki	4. 巻 42
2. 論文標題 Target Gene Diversity of the Nrf1-MafG Transcription Factor Revealed by a Tethered Heterodimer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00520-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/mcb.00520-21	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 Zhang Anqi, Suzuki Takafumi, Adachi Saki, Naganuma Eriko, Suzuki Norio, Hosoya Tomonori, Itoh Ken, Sporn Michael B., Yamamoto Masayuki	4. 巻 41
2. 論文標題 Distinct Regulations of HO-1 Gene Expression for Stress Response and Substrate Induction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00236-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00236-21	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 Otsuki Akihito, Okamura Yasunobu, Aoki Yuichi, Ishida Noriko, Kumada Kazuki, Minegishi Naoko, Katsuoka Fumiki, Kinoshita Kengo, Yamamoto Masayuki	4. 巻 41
2. 論文標題 Identification of Dominant Transcripts in Oxidative Stress Response by a Full-Length Transcriptome Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00472-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00472-20	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 Urano A, Saigusa D, Suzuki T, Yumoto A, Nakamura T, Matsukawa N, Yamazaki T, Saito R, Taguchi K, Suzuki M, Suzuki N, Otsuki A, Katsuoka F, Hishinuma E, Okada R, Koshiba S, Tomioka Y, Shimizu R, Shirakawa M, Kensler TW., Shiba D, Yamamoto M	4. 巻 4
2. 論文標題 Nrf2 plays a critical role in the metabolic response during and after spaceflight	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 1381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02904-6	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 Horiuchi Makoto, Taguchi Keiko, Hirose Wataru, Tsuchida Kouhei, Suzuki Mikiko, Taniyama Yusuke, Kamei Takashi, Yamamoto Masayuki	4. 巻 41
2. 論文標題 Cellular Nrf2 Levels Determine Cell Fate during Chemical Carcinogenesis in Esophageal Epithelium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00536-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00536-20	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 Otsuki Akihito, Okamura Yasunobu, Aoki Yuichi, Ishida Noriko, Kumada Kazuki, Minegishi Naoko, Katsuoka Fumiki, Kinoshita Kengo, Yamamoto Masayuki	4. 巻 41
2. 論文標題 Identification of Dominant Transcripts in Oxidative Stress Response by a Full-Length Transcriptome Analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00472-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00472-20	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 Baird Liam, Yamamoto Masayuki	4. 巻 41
2. 論文標題 NRF2-Dependent Bioactivation of Mitomycin C as a Novel Strategy To Target KEAP1-NRF2 Pathway Activation in Human Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00473-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00473-20	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 YUMOTO Akane, KOKUBO Toshiaki, IZUMI Ryutaro, SHIMOMURA Michihiko, FUNATSU Osamu, TADA Motoki N., OTA-MURAKAMI Naoko, IINO Kayoko, SHIRAKAWA Masaki, MIZUNO Hiroyasu, KUDO Takashi, TAKAHASHI Satoru, SUZUKI Takafumi, URUNO Akira, YAMAMOTO Masayuki, SHIBA Dai	4. 巻 -
2. 論文標題 Novel method for evaluating the health condition of mice in space through a video downlink	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Animals	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) 10.1538/expanim.20-0102	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 von Scheidt Moritz, Zhao Yuqi, de Aguiar Vallim Thomas Q., Che Nam, Wierer Michael, Seldin Marcus M., Franzen Oscar, Kurt Zeyneb, Pang Shichao, Bongiovanni Dario, Yamamoto Masayuki, Edwards Peter A., Ruusalepp Arno, Kovacic Jason C., Mann Matthias, Bjorkegren Johan L.M., Lusic Aldons J., Yang Xia, Schunkert Heribert	4. 巻 -
2. 論文標題 The Transcription Factor MAFF Regulates an Atherosclerosis Relevant Network Connecting Inflammation and Cholesterol Metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation	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) 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050186	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 Hamada Shin, Matsumoto Ryotaro, Tanaka Yu, Taguchi Keiko, Yamamoto Masayuki, Masamune Atsushi	4. 巻 22
2. 論文標題 Nrf2 Activation Sensitizes K-Ras Mutant Pancreatic Cancer Cells to Glutaminase Inhibition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1870 ~ 1870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22041870	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 Wang Zhendi, Hou Yongyong, Ren Suping, Liu Zhiyuan, Zuo Zhuo, Huang Sicui, Wang Wanqi, Wang Huihui, Chen Yanyan, Xu Yuanyuan, Yamamoto Masayuki, Zhang Qiang, Fu Jingqi, Pi Jingbo	4. 巻 165
2. 論文標題 CL316243 treatment mitigates the inflammation in white adipose tissues of juvenile adipocyte-specific Nfe2l1 knockout mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 289 ~ 298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.043	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 Suzuki Takafumi、Hidaka Takanori、Kumagai Yoshito、Yamamoto Masayuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Environmental pollutants and the immune response	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Immunology	6. 最初と最後の頁 1486 ~ 1495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41590-020-0802-6	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 Baird Liam、Yamamoto Masayuki	4. 巻 40
2. 論文標題 The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00099-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00099-20	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 Taguchi Keiko、Yamamoto Masayuki	4. 巻 13
2. 論文標題 The KEAP1-NRF2 System as a Molecular Target of Cancer Treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 46 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13010046	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 Hayashi Makiko、Kuga Ayumi、Suzuki Mikiko、Panda Harit、Kitamura Hiroshi、Motohashi Hozumi、Yamamoto Masayuki	4. 巻 80
2. 論文標題 Microenvironmental Activation of Nrf2 Restricts the Progression of Nrf2-Activated Malignant Tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 3331 ~ 3344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-19-2888	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 Baird Liam、Suzuki Takafumi、Takahashi Yushi、Hishinuma Eiji、Saigusa Daisuke、Yamamoto Masayuki	4. 巻 40
2. 論文標題 Geldanamycin-Derived HSP90 Inhibitors Are Synthetic Lethal with NRF2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	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) 10.1128/MCB.00377-20	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 Suzuki Takafumi、(著者省略)、Yamamoto Masayuki	4. 巻 3
2. 論文標題 Nrf2 contributes to the weight gain of mice during space travel	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-01227-2	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 Saigusa Daisuke、Motoike Ikuko N.、Saito Sakae、Zorzi Michael、Aoki Yuichi、Kitamura Hiroshi、Suzuki Mikiko、Katsuoka Fumiki、Ishii Hirofumi、Kinoshita Kengo、Motohashi Hozumi、Yamamoto Masayuki	4. 巻 111
2. 論文標題 Impacts of NRF2 activation in non small cell lung cancer cell lines on extracellular metabolites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 667 ~ 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14278	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 Afshinnekoo Ebrahim、Scott Ryan T.、MacKay Matthew J.、Pariset Eloise、Cekanaviciute Egle、Barker Richard、Gilroy Simon、Hassane Duane、Smith Scott M.、Zwart Sara R.、Nelman-Gonzalez Mayra、Crucian Brian E.、Ponomarev Sergey A.、Orlov Oleg I.、Shiba Dai、Muratani Masafumi、Yamamoto Masayuki、以降著者省略	4. 巻 183
2. 論文標題 Fundamental Biological Features of Spaceflight: Advancing the Field to Enable Deep-Space Exploration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 1162 ~ 1184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2020.10.050	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 Okazaki Keito, Anzawa Hayato, Liu Zun, Ota Nao, Kitamura Hiroshi, Onodera Yoshiaki, Alam Md. Morshedul, Matsumaru Daisuke, Suzuki Takuma, Katsuoka Fumiki, Tadaka Shu, Motoike Ikuko, Watanabe Mika, Hayasaka Kazuki, Sakurada Akira, Okada Yoshinori, Yamamoto Masayuki、以降著者省略	4. 巻 11
2. 論文標題 Enhancer remodeling promotes tumor-initiating activity in NRF2-activated non-small cell lung cancers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	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) 10.1038/s41467-020-19593-0	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 Cvetko Filip, Caldwell Stuart T., Higgins Maureen, Suzuki Takafumi, Yamamoto Masayuki, Prag Hiran A., Hartley Richard C., Dinkova-Kostova Albena T., Murphy Michael P.	4. 巻 296
2. 論文標題 Nrf2 is activated by disruption of mitochondrial thiol homeostasis but not by enhanced mitochondrial superoxide production	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100169 ~ 100169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.016551	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 Sato Yota, Fujimura Taku, Hidaka Takanori, Lyu Chunbing, Tanita Kayo, Matsushita Shigeto, Yamamoto Masayuki, Aiba Setsuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Possible Roles of Proinflammatory Signaling in Keratinocytes Through Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands for the Development of Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 534323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2020.534323	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 Tamam Chandra M., Reddy Narsa M., Potteti Haranatha R., Ankireddy Aparna, Noone Patrick M., Yamamoto Masayuki, Kensler Thomas W., Reddy Sekhar P.	4. 巻 10
2. 論文標題 Preconditioning the immature lung with enhanced Nrf2 activity protects against oxidant-induced hypoalveolarization in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-75834-8	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 Ren Suping, Hou Yongyong, Zuo Zhuo, Liu Zhiyuan, Wang Huihui, Xu Yuanyuan, Yamamoto Masayuki, Zhang Qiang, Fu Jingqi, Pi Jingbo	4. 巻 146
2. 論文標題 Protracted rosiglitazone treatment exacerbates inflammation in white adipose tissues of adipocyte-specific Nfe2l1 knockout mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Food and Chemical Toxicology	6. 最初と最後の頁 111836 ~ 111836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fct.2020.111836	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 Li Ying-Ji, Shimizu Takako, Shinkai Yusuke, Ihara Tomomi, Sugamata Masao, Kato Katsuhito, Kobayashi Maiko, Hirata Yukiyo, Inagaki Hirofumi, Uzuki Makoto, Akimoto Toshio, Umezawa Masakazu, Takeda Ken, Azuma Arata, Yamamoto Masayuki, Kawada Tomoyuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Nrf2 Lowers the Risk of Lung Injury via Modulating the Airway Innate Immune Response Induced by Diesel Exhaust in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 443 ~ 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines8100443	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 Li Lei, Nakano Daisuke, Zhang Anqi, Kittikuluth Wararat, Morisawa Norihiko, Ohsaki Hiroyuki, Suzuki Norio, Yamamoto Masayuki, Nishiyama Akira	4. 巻 144
2. 論文標題 Effects of post-renal anemia treatment with the HIF-PHD inhibitor molidustat on adenine-induced renal anemia and kidney disease in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 229 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.09.004	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 Shimizu Sunao, Mimura Junsei, Hasegawa Takanori, Shimizu Eigo, Imoto Seiya, Tsushima Michiko, Kasai Shuya, Yamazaki Hiromi, Ushida Yusuke, Suganuma Hiroyuki, Tomita Hirofumi, Yamamoto Masayuki, Nakaji Shigeyuki, Itoh Ken	4. 巻 15
2. 論文標題 Association of single nucleotide polymorphisms in the NRF2 promoter with vascular stiffness with aging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0236834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0236834	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 Ashino Takashi, Yamamoto Masayuki, Numazawa Satoshi	4. 巻 48
2. 論文標題 Nrf2 Antioxidative System is Involved in Cytochrome P450 Gene Expression and Activity: A Delay in Pentobarbital Metabolism in Nrf2-Deficient Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Disposition	6. 最初と最後の頁 673 ~ 680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.120.000010	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 Suzuki Takafumi, Muramatsu Aki, Saito Ryota, Iso Tatsuro, Shibata Takahiro, Kuwata Keiko, Kawaguchi Shin-ichi, Iwawaki Takao, Adachi Saki, Suda Hiromi, Morita Masanobu, Uchida Koji, Baird Liam, Yamamoto Masayuki	4. 巻 28
2. 論文標題 Molecular Mechanism of Cellular Oxidative Stress Sensing by Keap1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 746 ~ 758.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.06.047	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 Nagasu Hajime, Sogawa Yuji, Kidokoro Kengo, Itano Seiji, Yamamoto Toshiya, Satoh Minoru, Sasaki Tamaki, Suzuki Takafumi, Yamamoto Masayuki, Wigley W. Christian, Proksch Joel W., Meyer Colin J., Kashiwara Naoki	4. 巻 33
2. 論文標題 Bardoxolone methyl analog attenuates proteinuria-induced tubular damage by modulating mitochondrial function	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 12253 ~ 12263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201900217R	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 Yasuda Daisuke, Ohe Tomoyuki, Takahashi Kyoko, Imamura Riyo, Kojima Hirotatsu, Okabe Takayoshi, Ichimura Yoshinobu, Komatsu Masaaki, Yamamoto Masayuki, Nagano Tetsuo, Mashino Tadahiko	4. 巻 30
2. 論文標題 Inhibitors of the protein-protein interaction between phosphorylated p62 and Keap1 attenuate chemoresistance in a human hepatocellular carcinoma cell line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2020.1732955	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 Nabeshima Tatsuhide, Hamada Shin, Taguchi Keiko, Tanaka Yu, Matsumoto Ryotaro, Yamamoto Masayuki, Masamune Atsushi	4. 巻 318
2. 論文標題 Keap1 deletion accelerates mutant K-ras/p53-driven cholangiocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G419 ~ G427
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00296.2019	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 Urano Akira, Matsumaru Daisuke, Ryoike Rie, Saito Ritsumi, Kadoguchi Shiori, Saigusa Daisuke, Saito Takashi, Saido Takaomi C., Kawashima Ryuta, Yamamoto Masayuki	4. 巻 40
2. 論文標題 Nrf2 Suppresses Oxidative Stress and Inflammation in App Knock-In Alzheimer's Disease Model Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00467-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00467-19	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 Sehsah Radwa, Wu Wenting, Ichihara Sahoko, Hashimoto Naozumi, Hasegawa Yoshinori, Zong Cai, Itoh Ken, Yamamoto Masayuki, Elsayed Ahmed Ali, El-Bestar Soheir, Kamel Emily, Ichihara Gaku	4. 巻 16
2. 論文標題 Role of Nrf2 in inflammatory response in lung of mice exposed to zinc oxide nanoparticles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Particle and Fibre Toxicology	6. 最初と最後の頁 47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12989-019-0328-y	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 Saigusa Daisuke, Motoike Ikuko N., Saito Sakae, Zorzi Michael, Aoki Yuichi, Kitamura Hiroshi, Suzuki Mikiko, Katsuoka Fumiki, Ishii Hirofumi, Kinoshita Kengo, Motohashi Hozumi, Yamamoto Masayuki	4. 巻 111
2. 論文標題 Impacts of NRF2 activation in non-small cell lung cancer cell lines on extracellular metabolites	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 667 ~ 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14278	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 Panda Harit、Keleku-Lukwete Nadine、Kuga Ayumi、Fuke Nobuo、Suganuma Hiroyuki、Suzuki Mikiko、Yamamoto Masayuki	4. 巻 77
2. 論文標題 Dietary supplementation with sulforaphane attenuates liver damage and heme overload in a sickle cell disease murine model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 51 ~ 60.e1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2019.08.001	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 Katsuoka Fumiki、Otsuki Akihito、Takahashi Mizue、Ito Shin、Yamamoto Masayuki	4. 巻 39
2. 論文標題 Direct and Specific Functional Evaluation of the Nrf2 and MafG Heterodimer by Introducing a Tethered Dimer into Small Maf-Deficient Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00273-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00273-19	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Yamamoto M
2. 発表標題 The KEAP1-NRF2 System in Biology and Medicine
3. 学会等名 Cancer Seminar for Honorary Doctorate at University of Eastern Finland (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto M
2. 発表標題 The KEAP1-NRF2 pathway regulating cellular response against oxidative and electrophilic stresses
3. 学会等名 Kunio Yagi Lecture on IUBMB-FEBS Congress, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto M
2. 発表標題 Regulation of NRF2-KEAP1 Stress Sensing Mechanisms in the Kidney
3. 学会等名 Keynote Lecture at the FASEB Science Research Conferences on Polycystic Kidney Disease: Hurdles and Advances in Molecular Mechanisms and Therapies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto M
2. 発表標題 Elucidation of molecular basis of oxidative stress response utilizing mouse, human and space biology
3. 学会等名 Redox Week in Sendai 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto M
2. 発表標題 The KEAP1-NRF2 System in Cancer Biology and Medicine
3. 学会等名 The 53rd Korean Academy of Science and Technology (KAST) International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto M
2. 発表標題 Molecular Basis of Oxidative Stress Sensing and Diseases
3. 学会等名 The 10th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia: New Paradigm for Research on Oxidative Stress & Inflammation. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto M
2. 発表標題 Keap1-Nrf2 Antioxidative stress response system
3. 学会等名 Paris Redox 2019, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本雅之
2. 発表標題 酸化ストレス応答の分子メカニズムと病態
3. 学会等名 CVMW2019心血管代謝週間 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本雅之
2. 発表標題 宇宙ストレスにおける環境応答型転写因子Nrf2の役割
3. 学会等名 JAXA 小動物飼育ミッション 宇宙実験 知見交換会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本雅之
2. 発表標題 KEAP1-NRF2 制御系と発がん
3. 学会等名 第7回がん代謝研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本雅之
2. 発表標題 KEAP1センサー機能の分子基盤の解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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	田口 恵子 (Taguchi Keiko) (20466527)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	鈴木 隆史 (Suzuki Takafumi) (70508308)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	

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1件

国際研究集会 The Environmental Response V, 17th JBS Biofrontier Symposium	開催年 2019年～2019年
--	--------------------

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		
米国	Fred Hutchinson Cancer Center		
英国	University of Dundee		