

令和 6 年 6 月 2 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03422

研究課題名(和文) 全身性RNAiに関わる小胞輸送制御分子の作用機序の解明

研究課題名(英文) Analysis of vesicular traffic involving systemic RNAi

研究代表者

三谷 昌平 (Mitani, Shohei)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：90192757

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：RNAi (RNA干渉)は、二本鎖RNAを細胞に投与すると、細胞内で同一配列を持つmRNAの分解を起こして遺伝子機能を抑制する生命現象である。最初に線虫で発見されたが、ヒト細胞を含めて同様に現象が確認され、医療応用を目指して研究されている。我々は、この現象が二本鎖RNAの小胞輸送メカニズムを介した細胞間の移動により成り立っているという仮説に基づき、全身性RNAiが亢進する遺伝子変異体zipt-9(二本鎖RNAの取り込みに関わる)と、2つの変異体tbc-3及びrexd-1(二本鎖RNAの分泌に関わる)を見出した。これらの分子の機能により、餌から取り込んだ二本鎖RNAは全身に拡散して作用する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RNAi (RNA干渉)は二本鎖RNA(人工合成されたsiRNAを含む)を細胞に投与することで、細胞内の同一配列mRNAを分解して遺伝子機能を抑制する生命現象である。ヒト細胞などでも有効であることから、分子細胞生物学的な実験で多用されている。一方、当初期待されていた医療応用に関しては、一部の脳神経系疾患などに応用されて臨床試験も進んでいるが、ウイルス感染症やがんなどの重篤な疾患の治療には劇的な成果に至っていない。我々は、RNAiが増強する線虫の遺伝子変異体が存在することを明らかにした。これは、生体内でRNAi経路が特定の遺伝子を抑制することで増強でき、治療の適用を拡大できる可能性を示している。

研究成果の概要(英文)：RNA interference is a phenomenon that double stranded RNA (dsRNA) acts to degrade mRNA molecules that have the same sequence. The phenomenon was first discovered in *C. elegans*, but later, was also demonstrated to be active other cells including humans, suggesting usefulness for application to medical treatments. We hypothesized that dsRNA molecules are transferred via the vesicular trafficking function. We screened and found that zipt-9 mutants show an enhanced RNAi phenotype via importing dsRNA into cells. We also found that two mutants tbc-3 and rexd-1 show a decreased RNAi phenotypes, and the two molecules are involved in exporting dsRNA from cells. When animals eat *E. coli* with dsRNA as a food, animals can absorb dsRNA into intestinal cells and then secrete these dsRNA into extracellular spaces. Other tissues absorb dsRNA and the RNAi effects can spread to the whole body.

研究分野：分子細胞生理学

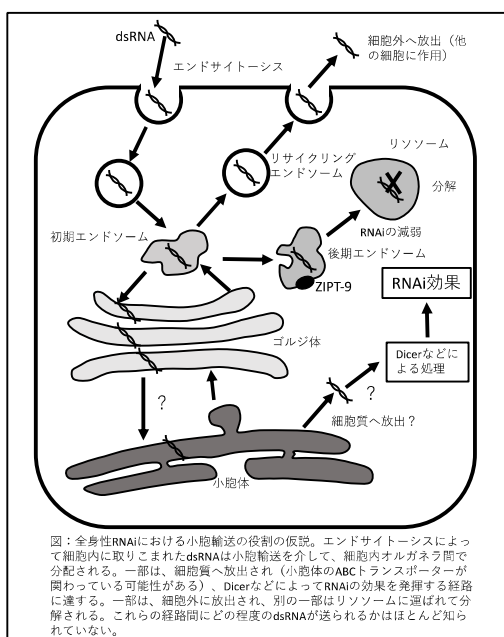
キーワード：RNAi *Caenorhabditis elegans* vesicular traffic zipt-9 tbc-3 rexd-1

### 1. 研究開始当初の背景

全身性RNAiは、線虫において最初に発見された。すなわち、二本鎖RNAを躰のどこかで作用させると他の細胞や組織でも同一mRNA分子の分解が起こり、遺伝子機能抑制が可能になることはRNAiが最初に発表された時点(Fire et al., *Nature* 1998)で知られていた。その後、比較的早い段階より、人工合成されたsiRNAをヒト培養細胞に投与することで、遺伝子発現抑制に使うことが可能と判明し、商業ベースでsiRNAが提供されているため、ヒトでRNAiが有効であることは自明であった。このような可能性から、最初の発見者であるFire博士とMello博士が2006年にノーベル生理学医学賞を受賞している。上記の最初の論文を発表して間もない時期に、Mello博士より、RNAiに関して私の研究室との共同研究を依頼されたことが、申請者がRNAiに関わるようになったきっかけである。Mello博士は主として、RNAiに関わる酵素などの分子に興味があり、一方で、申請者は、Mello博士との共同研究を始める前より小胞輸送に興味を持って、線虫の遺伝学的研究を進めていた。そこで、共同研究として、Mello研究室のテーマに参加すると共に、それとは別個に全身性RNAiと小胞輸送の関係を解析することとした。

### 2. 研究の目的

本研究では、これらの分子の作用メカニズムを線虫の分子遺伝学と生理学的な手法を組み合わせることで解明することを目的とした。特に、小胞輸送では細胞外の物質の取り込みと細胞内の物質の分泌によって細胞間の分子の移動が行われることから、全身性RNAiでdsRNAがどのように細胞間を移動するのかということが主要な疑問である。一方で、既にヒト脳などに対するRNAi治療の実用化が進んでいる。しかし、最先端研究でも劇的な効果が期待できる対象臓器は少ない。一般的な組織において有効になる方策を見出すには、投与したsiRNAの代謝や細胞内での挙動を解明することが重要な情報となり、それらの情報を用いて、効果的にRNAiを起こすことができるようになる条件を見出すことが目的である。



本研究では、まずは、線虫という全身性RNAiが発見され、かつ、極めて明確な表現型が観察される材料を用いて、この生命現象に関わる候補分子を同定し、機能を調べる。全身性RNAiに関わり、かつ、細胞内小胞輸送のメカニズムを修飾していると考えられる新規遺伝子を順遺伝学的手法により、10個以上同定しているが、本研究ではその中の3個の遺伝子に焦点を当て、3個の遺伝子の産物と相互作用する分子を含めて全身性RNAiに関わる遺伝子の同定とその作用機序を明らかにする。その過程で、細胞内でdsRNAがどのような経路（どのような分子の作用でどのような細胞内コンパートメント内に局在するか）を辿って細胞に取り込まれ（図参照）、関連する分子とどのような関係にあるかも付随的に解明することを目的とした。

本研究では、まずは、線虫という全身性RNAiが発見され、かつ、極めて明確な表現型が観察される材料を用いて、この生命現象に関わる候補分子を同定し、機能を調べる。全身性RNAiに関わり、かつ、細胞内小胞輸送のメカニズムを修飾していると考えられる新規遺伝子を順遺伝学的手法により、10個以上同定しているが、本研究ではその中の3個の遺伝子に焦点を当て、3個の遺伝子の産物と相互作用する分子を含めて全身性RNAiに関わる遺伝子の同定とその作用機序を明らかにする。その過程で、細胞内でdsRNAがどのような経路（どのような分子の作用でどのような細胞内コンパートメント内に局在するか）を辿って細胞に取り込まれ（図参照）、関連する分子とどのような関係にあるかも付随的に解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(テーマ1) 亜鉛トランスポーターの全身性RNAiにおける作用メカニズムの解析：我々は、線虫を用いて遺伝的なスクリーニングを行なった結果、*rsd-3* というENTHドメインを持つタンパク質を同定した(Imae R, Dejima K, Kage-Nakadai E, Arai H, Mitani S. *Sci Rep.* 2016 Jun 16; 6: 28198.)。この遺伝子の変異体では全身性RNAiが減弱することを利用し、この変異体にさらに変異導入することで全身性RNAiが回復するストレインを分離した(サプレッサーと呼ぶ：GFP発現トランスジェニック個体にGFPに対するRNAiを作用させるとで*rsd-3*変異体では、蛍光が減弱しないが、再び全身性RNAiが有効になると蛍光が消退する)。その中でも亜鉛トランスポーター*zipt-9*についての解析を重点的に行った。*zipt-9*がどのオルガネラでRNAiを調節しているかを調べるために、*zipt-9*遺伝子のゲノム断片をlong PCRにて増幅し、そこにGFP cDNAを連結して発現解析コンストラクトを作成し、線虫トランスジェニック株を作成し、*zipt-9*変異体を回復することを確認した上でRNAi機能が発現している局在部位の解析を行った。*zipt-9*はヒト亜鉛トランスポーターZIP9の相同分子であるが、線虫内で本当に作用しているイオンが亜鉛であるかどうかを確認するために、亜鉛検出蛍光レポーターを用いて*zipt-9*変異体における亜鉛の濃度変化を観察した。RNAiの作用に対して、種々の金属イオンを添加した状態で表現型

の変化があるかどうかにより *zipt-9* 変異体で効果を持つイオンが亜鉛そのものであるかどうかを検証した。線虫には23種類の亜鉛トランスポーター遺伝子が存在する。相同性から考えて、いずれも細胞質の亜鉛濃度を上昇させるか低下させるかの働きを想定されている。これらの変異体での RNAi の効果を検証した。亜鉛トランスポーター変異体と、*rsd-3* その他の RNAi を調節する分子との間の遺伝学的相互作用を調べ、機能のエピスタシスや冗長性を明らかにする。*zipt-9* 変異体では dsRNA の取り込みか放出のどちらが主要な作用メカニズムであるかを検討する。

(テーマ2) Rab GAP タンパク質による二本鎖 RNA の細胞内輸送機構の解析：順遺伝学的手法によって、RNAi 耐性 (Rde) の変異体をスクリーニングした。線虫に *bli-1* 遺伝子の dsRNA を餌の大腸菌に発現させておくと、線虫には Bli 表現型 (表皮に水疱ができる) がみられる。予め変異導入を行った個体に *bli-1* の RNAi を与えて、Bli にならない個体を分離した。変異体を次世代シーケンス解析し、既知の RNAi 抵抗性の遺伝子を除外して、新規の RNAi 抵抗性の多数の新規候補分子を発見した。その中に、Rab GAP タンパク質の1つである TBC-3 と、新規のタンパク質 REXD-1 が存在していた。これらの遺伝子に GFP cDNA を融合して線虫でトランスジェニック発現させることにより、これらの分子の局在を調べた。これらの分子の変異体において、dsRNA の取り込みか、放出かのどちらが異常になるかを検証した。また、線虫の *tbc-3* 変異体や *rexd-1* 変異体の単独では、全身性 RNAi は完全には抑制されないが、他の既知の RNAi に関わる分子との間の機能的冗長性を検証し、どのような経路の和で上記のような機能が達成されているかを検証した。

#### 4. 研究成果

##### (テーマ1)

*zipt-9* の機能解析では、*rsd-3* 変異体との二重変異体で RNAi が回復することを見出したが、*zipt-9* 単独でも RNAi は増強されることから、RSD-1 の抑圧だけでなく、基本的に RNAi が強くなる (Enhanced RNAi (Eri) の表現型を呈する) ことが分かった。また、ヒト相同遺伝子である ZIP9 のトランスジェニック発現を行うと、*zipt-9* の変異体の表現型が減弱することが分かった。したがって、線虫 *zipt-9* 遺伝子はヒト ZIP9 遺伝子と同様の機能により RNAi に関わっていることが示された。線虫に亜鉛イオンレポーター (*Pmt1-1::gfp*) を発現して (亜鉛の濃度上昇によってメタロチオネインが発現上昇する) を発現させて遺伝子型による亜鉛濃度の違いを検討した。*zipt-9* 変異体バックグラウンドでは培地に亜鉛を添加しても細胞質の亜鉛が上昇しないことが確認され、予想通りに ZIPT-9 は細胞質の亜鉛濃度を高める作用を持っていることが分かった。*zipt-9* 遺伝子に GFP を融合させて発現させた。ゴルジ体 (AMAN-2)、リサイクリングエンドソーム (RAB-11)、後期エンドソーム (RAB-7)、初期エンドソーム (RAB-5)、リソソーム (LAMP-1) との共局在を調べたところ、最も一致したのは RAB-7 であり、ZIPT-9 は主として後期エンドソームに局在すると考えられた。すなわち、ZIPT-9 は後期エンドソーム中の亜鉛を細胞質に放出するトランスポーターであると考えられる。培地に亜鉛を添加することで RNAi が減弱する傾向にあることを考えると、*zipt-9* は後期エンドソームから細胞質への亜鉛の放出を介して RNAi を調節 (抑制) していると考えられる。一方、線虫の他の亜鉛トランスポーターの変異体では同様の Eri 表現型が見られないことから、単純に細胞質の亜鉛濃度を上昇させることが RNAi の効果を制御しているとは限らない。亜鉛は後期エンドソームから放出されるので、後期エンドソーム内の亜鉛濃度が重要である可能性も残し、後期エンドソームの近傍での亜鉛濃度によって RNAi の効率が調節されている可能性もある。後期エンドソーム内の亜鉛濃度測定は今後の課題である。

ZIPT-9 が dsRNA の取り込みか、放出のどちらかに作用することによって、*zipt-9* 変異体が Eri 表現型を呈しているかを調べる目的で dsRNA を擬体腔に注入した。我々の以前の報告では、*rsd-3* 変異体で擬体腔に dsRNA をインジェクションすると、Rde 表現型を呈し、RSD-3 が dsRNA の取り込みに作用することを示している。*zipt-9; rsd-3* 二重変異体に dsRNA をインジェクションすると、RNAi は表現型が回復することから、ZIPT-9 分子は少なくとも、dsRNA の取り込みに関わっていることが示された。

亜鉛が RNAi を調節しているのはイオンとして特異的に作用しているかを調べるために培地に亜鉛や他の金属イオンを変異体の培地に添加した。野生型と *zipt-9* 変異体においては、培地への亜鉛の添加は RNAi 効率への効果は見られなかった。一方、*rsd-3* 変異体では、亜鉛の添加によって、RNAi は元々 Rde 傾向であったが、RNAi は全く無効となった。それに比べて、Ca、Mg、Mn、Fe イオンの添加は *rsd-3* 変異体の RNAi 効果に影響を与えなかった。さらに、*zipt-9; rsd-3* 二重変異体での *rsd-3* 変異体の Rde 表現型の抑圧の程度は、野生型よりは弱いものの、同一の傾向が観察された。この現象に関連して、亜鉛イオンの特異性が示された。

##### (研究テーマ2)

我々は小胞輸送が全身性 RNAi に重要であるとの考えで、線虫の全ての Rab 分子の遺伝子破壊株を作成して RNAi 表現型を検索したが、いずれも RNAi が観察された。恐らく、小胞輸送経路が複

数個冗長的に使用されており、単独の経路の表現型を見るのが難しいと想像された。そこで、小胞のエキソサイトーシスに関わることが知られている *rab-3* と *rab-27(aex-6)* の二重変異体を親株として変異導入を行い、Rde 表現型を呈するものがないかを調べることにした。この方法で Y39A3CL.1 の 2 アレルの変異体を分離した。これらのアレルおよびゲノム編集にて追加分離した 1 アレルでは *bli-1* に対する RNAi が減弱していた。種々のプロモーターで組織特異的な発現を用いてレスキュー実験を行ったところ、腸管および表皮での発現が表現型をレスキューすることが分かった。また、腸管特異的に発現している遺伝子 *act-5* に対する RNAi を行ったところ、この変異体では野生型と同様に効果があった。したがって、Y39A3CL.1 遺伝子の変異体は dsRNA の腸管細胞内への取り込みは可能である。さらに、トランスジェニック個体での dsRNA の発現を行ったところ、*bli-1* RNAi は正常に起こることから、dsRNA の取り込み全体も野生型だと思われた。これらから Y39A3CL.1 は dsRNA の放出に関わると考えられ、REXD-1 (RNAi Exporting Defective) と名付けた。REXD-1 分子に蛍光タンパク質マーカーを融合してトランスジェニック発現させると、後期エンドソームマーカー RAB-7 やリソソームマーカー LMP-1 との共局在が見られ、RAB-5、RAB-11、AMAN-2 などのマーカーとは共局在しなかった。REXD-1 は哺乳類のタンパク質に相同性が低いことが判明した。

我々は同じスクリーニングにより別の遺伝子 *tbc-3* の変異体を分離した。*tbc-3* 変異体に対して *bli-1* RNAi を行うと、効果は弱かった。*tbc-3* の蛍光タンパク質レポーターで調べたところ、AMAN-2 (ゴルジ体)、RAB-7 (後期エンドソーム) との共局在が見られた。表現型が弱いことから、他の遺伝子変異体との冗長性を検討した。いずれも表現型が弱い *rex-1*、*tbc-3*、*sid-5* の二重あるいは三重変異体を作成して表現型を調べた。単独変異体に対して二重変異体はより強い表現型を示し、三重変異体はほぼ完全な Rde 表現型を示した。この 3 遺伝子が並列な経路を構成していると考えられる。三重変異体に *pos-1*、*unc-15*、*act-5* の feeding RNAi を行ったところ、*pos-1* (生殖腺) と *unc-15* (体壁筋) の RNAi は無効であったが、*act-5* (腸管) の RNAi は有効であった。したがって、腸管で dsRNA の取り込みは正常に起こっているが、その後の dsRNA の移動は起こらないと考える。この三重変異体を用いて、擬体腔に dsRNA を注入したところ、RNAi は野生型と同様に起こった。これらの観察により、この 3 個の遺伝子は dsRNA の放出に関わっており、dsRNA は正常に起こっていると考えられる。

この変異体は dsRNA の放出に関わっていることから、他の分泌について検討した。線虫は腸管細胞で卵黄タンパク質を合成し、擬体腔に分泌してそれを卵細胞がエンドサイトーシスによって取り込むことが知られている。VIT-2 (卵黄タンパク質) マーカー三重変異体では卵細胞に VIT-2 が取り込まれていた。細胞のタンパク質の分泌は正常に可能である。マイクロ RNA の分泌を調べる目的で、*mir-83* の表現型を調べた。*mir-83* は腸管で合成され、擬体腔に分泌されて coelomocytes に取り込まれて LMP-1 陽性小胞を大きくする。よって、*mir-83* の分泌不良状態では LMP-1 陽性小胞が小さくなると予想される。しかし、三重変異体では LMP-1 陽性小胞は通常の見え方であった。よって、変異体でマイクロ RNA の分泌は正常である。さらに、三重変異体は著しい運動異常を示さなかった。したがって、神経伝達物質の放出も正常であると考えられる。これらのデータから、三重変異体バックグラウンドでは RNAi に関わる dsRNA の分泌は異常であるが、他の分泌システムは正常に起こっており、dsRNA に特異的な分泌系を構成していることが明らかになった。

TBC タンパク質は Rab GAP 活性を持ち、基質 Rab タンパク質を抑制することが知られている。TBC-3 が何を基質としているかは興味深い。*tbc-3* 変異体に酵素活性が失った変異体をトランスジェニック導入しても表現型が回復しなかったため、全身性 RNAi は TBC-3 の Rab GAP 活性を必要としている。ショウジョウバエや哺乳類の解析から RAB-33、RAB-40 などが基質の候補であったので、これらの線虫ホモログの変異体 *rab-33* と *rabr-1* との二重変異体を調べたが、単独 *tbc-3* 変異体と大差ない表現型を示した。そこで他の Rab タンパク質の変異体を調べたところ、*unc-108 (rab-2)* 変異体が *tbc-3* 変異体の表現型を抑圧することを見出した。UNC-108 の作用タンパク質として知られているのは、RIC-19、RUND-1、CCCP-1 であるが、これらの変異体の中で、*lin-1* RNAi に対して作用が増強されているのは *rund-1* のみであった。したがって、TBC-3 経路では TBC-3 が UNC-108 (RAB-2) を抑制し、RUND-1 と共同して RNAi を抑制している。UNC-108 や RUND-1 の作用が弱まると Eri となり、TBC-3 の作用が弱まると UNC-108 が脱抑制されて Rde となること分かった。

2 つのテーマで、冗長性のある dsRNA の全身性 RNAi における分泌と取り込み経路がほぼ網羅された。どちらも複数経路を使っていたため、単純なスクリーニングで関与遺伝子が見つかることは難しかったと考えられる。我々のスクリーニングや詳細な解析で初めて全身性 RNAi の主要経路が全て解明された。今後は新しい機能分子が判明された場合、これらのどの経路で働くかを調べることで、全貌が解明できると思われる。また、dsRNA の小胞輸送経路を調べることで、遺伝子機能の抑制によって Eri 表現型を呈することが示された。これは、今後、このような分子に対する低分子阻害剤の発見と利用により、RNAi の医療応用が進むと期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Dejima K, Mitani S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Balancer-assisted outcrossing to remove unwanted background mutations.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 MicroPubl Biol	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) 10.17912/micropub.biology.000561	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 Yoshina S, Mitani S	4. 巻 -
2. 論文標題 Integration of multicopy extrachromosomal transgenes into defined loci without phenotypes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 MicroPubl Biol	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) 10.17912/micropub.biology.000571	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 Hori S, Mitani S.	4. 巻 -
2. 論文標題 An atonal homolog, lin-32, regulates hypodermal morphogenesis in <i>Caenorhabditis elegans</i> .	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 MicroPubl Biol	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) 10.17912/micropub.biology.000754	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 Tabara H, Mitani S, Mochizuki M, Kohara Y, Nagata K	4. 巻 -
2. 論文標題 A small RNA system ensures accurate homologous pairing and unpaired silencing of meiotic chromosomes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 EMBO J	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) 10.15252/embj.2020105002	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 Suehiro Y et al,	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficient collection of a large number of mutations by mutagenesis of DNA damage response defective animals.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 7630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87226-7	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 Hori S and Mitani S	4. 巻 12
2. 論文標題 The transcription factor unc-130/FOXO3/4 contributes to the biphasic calcium response required to optimize avoidance behavior	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 1907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-05942-0	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 -

1. 著者名 伊豆原郁月、吉名佐和子、三谷昌平	4. 巻 53
2. 論文標題 線虫NBRPと疾患解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 811-813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Hsiung KC et al.	4. 巻 43
2. 論文標題 Defects in CLSD-1, a mitochondrial iron-sulfur protein, lower glucose level and ATP production in Caenorhabditis elegans.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomed J.	6. 最初と最後の頁 32-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bj.2019.07.009	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 Rikitake M et al.	4. 巻 168
2. 論文標題 Analysis of GPI-anchored proteins involved in germline stem cell proliferation in the <i>Caenorhabditis elegans</i> germline stem cell niche.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biochem.	6. 最初と最後の頁 589-602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvaa075.	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 Yoshina S et al.	4. 巻 72
2. 論文標題 Regulation of aging by balancing mitochondrial function and antioxidant levels.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-022-00853-1	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 Dejima K et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 An endomembrane zinc transporter negatively regulates systemic RNAi in <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 106930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.106930.	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 Zhang H et al.	4. 巻 120
2. 論文標題 AMPK-FOXO-IP3R signaling pathway mediates neurological and developmental defects caused by mitochondrial DNA mutations	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 e2302490120.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2302490120	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 Higuchi S et al.	4. 巻 23
2. 論文標題 BCL7B, a SWI/SNF complex subunit, orchestrates cancer immunity and stemness	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-023-11321-3	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 Yoshida K et al.	4. 巻 26
2. 論文標題 Distinct pathways for export of silencing RNA in Caenorhabditis elegans systemic RNAi	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 108067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2023.108067	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 Yoshina S et al.	4. 巻 73
2. 論文標題 Febuxostat ameliorates muscle degeneration and movement disorder of the dystrophin mutant model in Caenorhabditis elegans	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-023-00888-y	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 Gengyo-Ando K et al.	4. 巻 10
2. 論文標題 A humanized Caenorhabditis elegans model for studying pathogenic mutations in VPS45, a protein essential for membrane trafficking, associated with severe congenital neutropenia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 MicroPubl Biol.	6. 最初と最後の頁 17912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17912/micropub.biology.001052	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 -



〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Sawako Yoshina, Luna Izuhara, Shohei Mitani
2. 発表標題 Regulation of aging by balancing mitochondrial function and antioxidant levels.
3. 学会等名 日本生理学会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 吉名佐和子、三谷昌平（分担執筆）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 アドスリー、丸善	5. 総ページ数 197
3. 書名 実験動物の技術と応用（入門編）	

1. 著者名 吉名佐和子、三谷昌平（分担執筆）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 アドスリー、丸善	5. 総ページ数 395
3. 書名 実験動物の技術と応用（実践編）	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ミトコンドリア保護剤、ミトコンドリア障害改善剤	発明者 三谷他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-066783	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東京女子医科大学医学部生理学（分子細胞生理学分野）  
<https://www.twmu.ac.jp/physiol2/index.html>  
NBRP C. elegans  
<https://shigen.nig.ac.jp/c.elegans/>  
東京女子医科大学生理学（分子細胞生理学分野）  
<https://www.twmu.ac.jp/physiol2/index.html>  
ナショナルバイオリソースプロジェクト「実験動物 線虫」  
<https://shigen.nig.ac.jp/c.elegans/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------