

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K11260

研究課題名(和文) がん性心筋障害の原因としてのミトコンドリアDNAの解析

研究課題名(英文) Analysis of mitochondrial DNA as a cause of cancer-derived myocardial damage

研究代表者

大森 斉 (Ohmori, Hitoshi)

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：80213875

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ミトコンドリアDNAの中でもコンプレックスVの断片がラット心筋芽細胞に増殖抑制を示した。さらに、コンプレックスVの遺伝子配列の中にCovid-19と相同性を有するフラグメントが存在することを見出した。このフラグメントは2本鎖DNAの状態、HMGB1発現誘導、酸化ストレス誘導とATP産生の低下をもたらす細胞機能を障害した。さらに、このフラグメントはラットがん性悪液質モデルの血中に検出された。これらことから、このCovid-19相同性ミトコンドリアDNA断片が、がん性悪液質における心筋障害に重要な役割を果たすことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん患者における心筋障害は、患者予後を増悪する重要な因子であったが、その発生機序は不明な点が多かった。本研究では、ミトコンドリアDNAの中でもコンプレックスVに存在するCovid-19と相同性を有する配列が、心筋障害に有用な役割を果たすことを見出した。この結果は、がん性悪液質のみならず、コロナ感染症やその他のDAMPに関連する心筋障害において、診断や治療の標的となる物質の同定の可能性を示唆するもので、その意義は大きい。

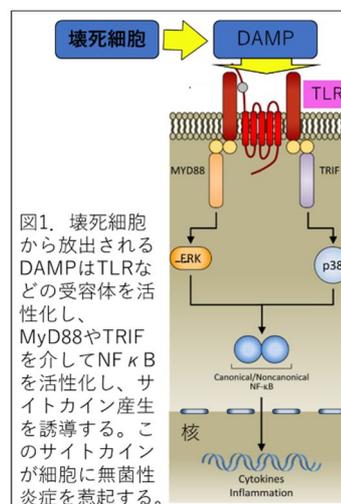
研究成果の概要(英文)：Among the mitochondrial DNA, a fragment of Complex V showed growth inhibition in rat cardiomyoblasts. Furthermore, we found a fragment with homology to Covid-19 in the Complex V gene sequence. This fragment, in the form of double-stranded DNA, impaired cellular function by inducing HMGB1 expression, oxidative stress and decreased ATP production. Furthermore, this fragment was detected in the blood of a rat model of cancer cachexia. These findings suggest that this Covid-19 homologous mitochondrial DNA fragment plays an important role in myocardial damage in cancer cachexia.

研究分野：病理学

キーワード：がん性心筋障害 DAMP ミトコンドリアDNA Covid-19 HMGB1

## 1. 研究開始当初の背景

がん患者における心機能障害が高頻度に見られることが明らかとなり、心血管障害はがん死に次ぐがん患者の死因となっている (Lenneman CG, et al. *Circ Res.* 2016)。がん患者における心血管障害の原因として抗がん剤などの抗腫瘍治療の副作用が重視されてきた (Perez IE, *Clin Med Insights Cardiol.* 2019)。一方、最近、がんに伴う血中の damage-associated molecular pattern (DAMP) による無菌性心筋炎の存在が注目されている (Cui J, *Hum Vaccin Immunother.* 2014)。DAMP は危険関連分子パターン、危険信号やアラミンとも呼ばれ、非感染性炎症反応を惹起し持続させる宿主生体分子とされる (図 1)(Seong SY, *Nature Reviews Immunology.* 2004)。DAMP は心筋細胞における TNF- $\alpha$  や HMGB1 の発現を促進し、autocrine/paracrine 的に細胞を障害する (Ehrchen JM, *J Leukoc Biol.* 2009)。DAMP は炎症性疾患において問題とされることが多く、重症感染症や敗血症に伴う cardiomyopathy の一因と考えられている (Chan JK, *J Clin Invest.* 2012)。DAMP には障害を受けた壊死細胞から放出される細胞変生物が含まれ (Farkas AM, *Current Opinion in Investigational Drugs.* 2007)、HMGB1 がよく知られている (Raucci A, *Cell Mol Life Sci.* 2019)。最近、DAMP として注目されているのがミトコンドリア DNA である (Nakayama H, *Biochem J.* 2018)。ミトコンドリア DNA は TLR9 などの pathogen recognition receptors (PRRs) の活性化による炎症性サイトカインの誘導を心筋細胞にもたらし無菌性心筋炎を惹起することが報告されている (Nakayama H, *Biochem J.* 2018)。



がん患者における骨格筋萎縮と機能障害は既がん診療における重要な治療対象となっており、これを克服することは患者の QOL を保持するのに役立つばかりでなく、がん治療に対する忍容性を高め、治療効果を促進する (Fearon K, *Nat Rev Clin Oncol.* 2013)。申請者は脂肪酸の癌細胞に対する効果を検討して来たが、最近ではマウス悪液質モデルを用いて脂肪酸の癌と骨格筋に対する作用を明らかにした (Mori T, Ohmori H, *Cancer Sci.* 2019)。このモデルにおいて、心萎縮と心不全が併発することに気付いた (Nunaga S, Ohmori H, *日本癌学会.* 2019)。CT26 マウス大腸癌細胞を同系の BALB/c マウス腹腔内に接種すると悪液質が惹起されるが、この時、心重量の低下、心内腔の拡張、全身鬱血が見られ、組織学的に個々の心筋細胞面積の縮小が認められた。これらは臨床的には心不全と見なされる形質であり、癌に心筋障害が併発することをマウスモデルで見出した。がん治療に伴う心機能障害はよく知られている (Barbar T, *Cardiol Clin.* 2019) が、がん治療を行わないマウスにおいても心障害は発生している。実臨床でもがん治療の有無に関わらず、心障害が生じることが報告されており、例えば乳癌での死因第 1 位はがん死ではなく心不全である (Cardinale D, *J Thorac Dis.* 2018)。この結果、cardioncology の重要性が提起されている (Todaro MC, *Int J Cardiol.* 2013)。この、癌性心筋障害の病態として、心筋における代謝障害、とくに、エネルギー代謝障害が重視され (Lena A, *ESC Heart Fail.* 2018)、申請者もシーホース・アッセイにより心筋のエネルギー代謝が担がんマウスでは酸化的リン酸化と乳酸発酵の何れもが抑制されていることを見出した (Nunaga S, Ohmori H, *日本癌学会.* 2029)。また、上記マウス悪液質モデルでは、癌性腹水中に DAMP として知られる HMGB1 が多量に含まれていた (Mori T, Ohmori H, *日本癌学会.* 2019)。さらに、腹水中のミトコンドリア DNA を PCR で検索すると検出された。そこで全長ミトコンドリア DNA を抽出しラット心筋細胞株を処理したが変化は見られなかった。これに対しミトコンドリア DNA 断片を作製し処理するとコントロールの アクチン DNA 断片では細胞障害は生じないが、ミトコンドリア電子伝達系 DNA では障害が認められ、コンプレックスによってその程度が異なっていた。DNA 断片を認識するシステムとして TLR9 が知られるが、申請者が検討したミトコンドリア DNA 断片には、既知の TLR9 へのコンセンサス (Peter ME, *J Immunol.* 2009) は含まれていなかった。これらの知見がミトコンドリア DNA のなかに DAMP 活性を惹起するコンセンサスが存在するという仮説の着想につながった。

## 2. 研究の目的

近年、がん患者の死因として心機能障害が重視されているが、申請者はその原因として癌に由来する変性産物である DAMP が心筋障害をもたらすことを見出した。さらに、その DAMP の中でもミトコンドリア DNA が心筋の炎症性サイトカイン産生を促進し無菌性炎症を惹起したが、ミトコンドリア DNA に炎症を惹起する特異的な配列が存在する可能性が示唆された。本研究では、この DAMP コンセンサスとも考えられる配列を解明し、がん性心筋障害の診断マーカーに、さらに、治療標的として応用可能にする基礎的知見を得ることを目的とする。本研究の結果は、がん性心筋障害の機序を解明し、予防・治療を可能にすると期待される。

### 3. 研究の方法

H9c2 ラット心筋芽細胞を用いて、ミトコンドリア DNA 断片による細胞増殖、心筋障害に関連の強い HMGB1 細胞内濃度 (Mori T, Ohmori H, 日本癌学会. 2019) ミトコンドリア機能として酸化ストレスと ATP 産生能を ELISA で検討した。

### 4. 研究成果

末期大腸癌患者における悪液質に相関する炎症サイトカインを CT を用いた骨格筋インデックスのような臨床的な筋萎縮マーカーや SDS 可溶性ミオシン軽鎖 1 のような生物学的骨格筋成熟マーカー (Mori T, Ohmori H, Cancer Sci. 2019) と比較したところ HMGB1 や TNF- が骨格筋萎縮と強い相関を示した (Ohmori H, Pathobiology, 2019 in press)。さらに、マウス悪液質モデルにおいて心筋内の HMGB1 や TNF- を測定すると非担癌マウスに比較し増加していた。これらのデータは、上記の DAMP による無菌性心筋炎ががん性心筋障害に関与することを示唆している。

さらに、ミトコンドリア DNA の心筋細胞への毒性を検討するためにラット H9c2 心筋細胞をラット肝から抽出したミトコンドリア DNA を用いて処理した。興味深いことに、全長のミトコンドリア DNA では細胞死は誘導されなかった。さらに、電子伝達系のコンプレックスタンパクをコードするミトコンドリア DNA 部分を PCR で増幅したものを処理すると、コンプレックス I および V では細胞死が誘導されたが、コンプレックス III および IV では変化はなかった。また、ゲノム DNA である アクチンの PCR 増幅物でも変化は認められなかった (図 2)。

この結果から、DAMP としてのミトコンドリア DNA にはいわばコンセンサス配列のような細胞毒性を生じる DAMP 活性中心が存在することが考えられた。次に、コンプレックス I および V における DAMP 関連コンセンサスを解析するにあたり、心毒性の知られる Covid-19 ウイルス遺伝子との間に相同性の有無を検討した。その結果、図 3 のようにコンプレックス V の中に 19 塩基にわたりヒト、マウス、ラットで相同性が保たれ、なおかつ、human coronavirus HKU1 strain SC2521 や Covid-19 ウイルス 2019Whuhan 株および 2019USA 株の遺伝子配列と相同性を示す箇所が見出された。われわれは、この配列が DMAP 活性を有するのではないかと考え検討を行った。

Rat の ACTB および ATP5 配列、並びに、Wuhan 株 Covid-19 の相同配列に対する 1 本鎖・2 本鎖の DNA と RNA を作製しラット心筋芽細胞 H9c2 に対する細胞増殖への影響を検討した (図 4)。その結果、ATP5 遺伝子と Covid-19 遺伝子はコントロール DNA (19 塩基混合) や アクチン (ACTB) よりも強い細胞増殖抑制を示し、単純な核酸毒性ではないことが示唆された。さらに、ラット ATP5 遺伝子は 2 本鎖 DNA・2 本鎖 RNA で同等の細胞増殖抑制を示したのに対し、Covid-19 遺伝子では 2 本鎖 DNA よりも 2 本鎖 RNA でより強い細胞増殖抑制を示した。さらに、H9c2 細胞内の HMGB1 濃度を測定すると (図 5)、ラット ATP5 遺伝子は 2 本

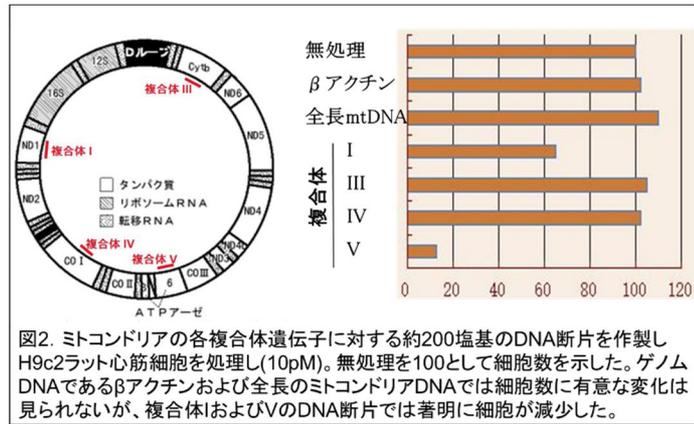


図2. ミトコンドリアの各複合体遺伝子に対する約200塩基のDNA断片を作製し H9c2ラット心筋細胞を処理し(10pM)。無処理を100として細胞数を示した。ゲノム DNAであるβアクチンおよび全長のミトコンドリアDNAでは細胞数に有意な変化は見られないが、複合体IおよびVのDNA断片では著明に細胞が減少した。

Human ATP5	AAT AAA CAT GCA TTT CAT A	1724
Mouse ATP5j	AAT AAA CAT TCA TTT CAC A	626
RAT ATP5PF	AAT AAA CAT TCA CTT CAC A	552
HKU1	AAT AAA CAT GCA TTT CAT A	19314
19Wuhan	AAT AAA CAT GCA TTC CAC A	19303
19USA	AAT AAA CAT GCA TTC CAA C	19303

図3. ミトコンドリアATP5遺伝子におけるCovid-19ウイルスとの相同性を有する配列が存在することを見出した。

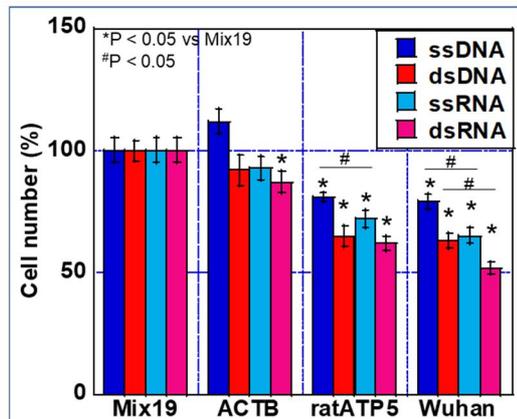


図4. RatのACTBおよびATP5配列、並びに、Wuhan株Covid-19の相同配列に対する1本鎖・2本鎖のDNAとRNAを作製し細胞増殖への影響を検討した。

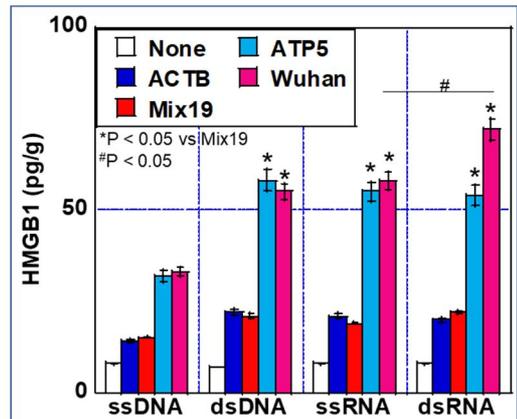


図5. 図4と同様の処理をH9c2細胞に行い、細胞内のHMGB1濃度を測定した。

鎖のDNAとRNAで同等の細胞増殖抑制を示したのに対し、Covid-19 遺伝子では 2 本鎖 DNA よりも 2 本鎖 RNA でより強い細胞増殖抑制を示した。さらに、H9c2 細胞内の HMGB1 濃度を測定すると (図 5)、ラット ATP5 遺伝子は 2 本

鎖 DNA・2 本鎖 RNA で同等の HMGB1 発現亢進をもたらしたのに対し、Covid-19 遺伝子では 2 本鎖 DNA よりも 2 本鎖 RNA でより強い HMGB1 発現亢進が認められた。

次に、H9c2 細胞内の酸化ストレスとして過酸化脂質 4HNE 濃度 (図 6) と ATP 濃度 (図 7) を測定した。酸化ストレスは ATP5 と Covid-19 遺伝子で高く、ATP5 は 2 本鎖 DNA で Covid-19 遺伝子では 2 本鎖 RNA で高かった。これに対して、細胞内 ATP 濃度は ATP5 と Covid-19 遺伝子で低下しており、ATP5 は 2 本鎖 DNA で Covid-19 遺伝子では 2 本鎖 RNA で低かった。

最後に、ラット悪液質モデルから採取した血清中 DNA を抽出し加熱により 1 本鎖にして ATP5 1 本鎖 DNA をプローブとして血清 DNA とアニールさせた。これを mung bean nuclease により 1 本鎖 DNA を消化しアニールして 2 本鎖になったもののみを単離した。その結果、正常ラット血清中に ATP5DNA 断片は検出されなかったが、悪液質モデルでは検出された。

これらの実験結果から、ミトコンドリア・コンプレックス V の中で Covid-19 遺伝子と相同性を有するフラグメントは、心筋芽細胞に対して強い炎症を誘導し、酸化ストレスの増大と ATP 産生の低下をもたらすことが明らかになった。さらに、この DNA 断片がラット悪液質モデルで検出されたことから、この Covid-19 相同性ミトコンドリア DNA 断片が、がん性悪液質における心筋障害に重要な役割を果たすことが示唆された。

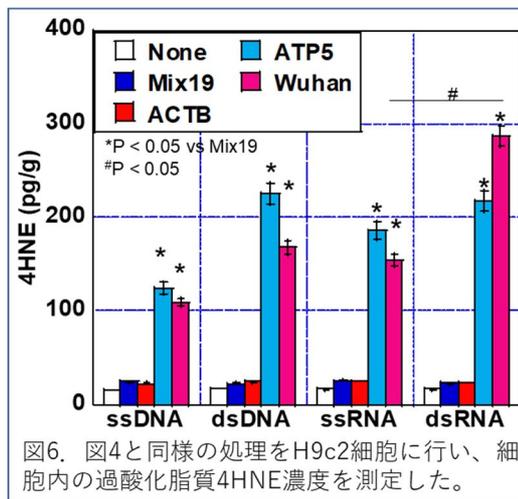


図6. 図4と同様の処理をH9c2細胞に行い、細胞内の過酸化脂質4HNE濃度を測定した。

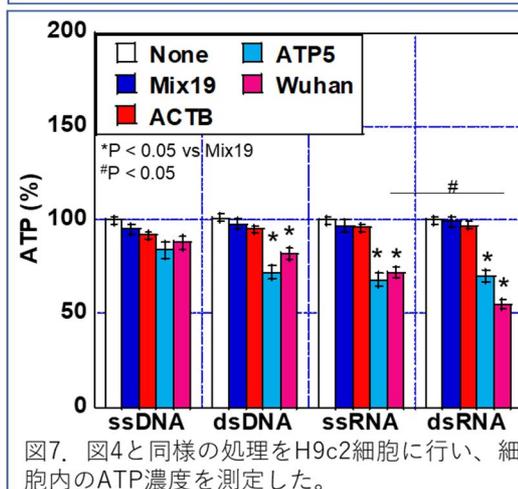


図7. 図4と同様の処理をH9c2細胞に行い、細胞内のATP濃度を測定した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Nakashima Chie, Fujiwara-Tani Rina, Mori Shiori, Kishi Shingo, Ohmori Hitoshi, Fujii Kiyomu, Mori Takuya, Miyagawa Yoshihiro, Yamamoto Kazuhiko, Kirita Tadaaki, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 23
2. 論文標題 An Axis between the Long Non-Coding RNA HOXA11-AS and NQOs Enhances Metastatic Ability in Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 10704 ~ 10704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231810704	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 Kishi Shingo, Fujiwara Tani Rina, Honoki Kanya, Sasaki Rika, Mori Shiori, Ohmori Hitoshi, Sasaki Takamitsu, Miyagawa Yoshihiro, Kawahara Isao, Kido Akira, Tanaka Yasuhito, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 113
2. 論文標題 Oxidized high mobility group B 1 enhances metastability of colorectal cancer via modification of mesenchymal stem/stromal cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2904 ~ 2915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15400	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 Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Takagi Tadataka, Mori Shiori, Kishi Shingo, Nishiguchi Yukiko, Ohmori Hitoshi, Fujii Kiyomu, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 23
2. 論文標題 Gemcitabine Resistance in Pancreatic Ductal Carcinoma Cell Lines Stems from Reprogramming of Energy Metabolism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7824 ~ 7824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23147824	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 Maesaka Fumisato, Kuwada Masaomi, Horii Shohei, Kishi Shingo, Fujiwara-Tani Rina, Mori Shiori, Fujii Kiyomu, Mori Takuya, Ohmori Hitoshi, Owari Takuya, Miyake Makito, Nakai Yasushi, Tanaka Nobumichi, Bhawal Ujjal Kumar, Luo Yi, Kondoh Masuo, Fujimoto Kiyohide, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 23
2. 論文標題 Hypomethylation of CLDN4 Gene Promoter Is Associated with Malignant Phenotype in Urinary Bladder Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6516 ~ 6516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23126516	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 Ogata Ruiko, Mori Shiori, Ohmori Hitoshi, Kishi Shingo, Fujiwara-Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Nishiguchi Yukiko, Nakashima Chie, Goto Kei, Kawahara Isao, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 13
2. 論文標題 Suppressive GLI2 fragment enhances liver metastasis in colorectal cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 122 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.28170	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 Mori Shiori, Fujiwara-Tani Rina, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Goto Kei, Nakashima Chie, Nishiguchi Yukiko, Kawahara Isao, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 22
2. 論文標題 Enhancement of Anti-Tumoral Immunity by -Casomorphin-7 Inhibits Cancer Development and Metastasis of Colorectal Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8232 ~ 8232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22158232	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 Mori Takuya, Goto Kei, Kawahara Isao, Nukaga Shota, Wakatsuki Yuma, Mori Shiori, Fujiwara-Tani Rina, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Kido Akira, Honoki Kanya, Tanaka Yasuhito, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 1
2. 論文標題 Effect of Vitamin B2 and Vitamin E on Cancer-Related Sarcopenia in a Mouse Cachexia Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioMed	6. 最初と最後の頁 50 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomed1010004	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 Fujiwara-Tani Rina, Okamoto Ayaka, Katsuragawa Hiroyuki, Ohmori Hitoshi, Fujii Kiyomu, Mori Shiori, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Nakashima Chie, Kawahara Isao, Hojo Yudai, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Mizumoto Takeshi, Nagai Kenta, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 22
2. 論文標題 BRAF Mutation Is Associated with Hyperplastic Polyp-Associated Gastric Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12724 ~ 12724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222312724	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 Ogata Ruiko, Mori Shiori, Kishi Shingo, Sasaki Rika, Iwata Naoya, Ohmori Hitoshi, Sasaki Takamitsu, Nishiguchi Yukiko, Nakashima Chie, Goto Kei, Kawahara Isao, Fujiwara-Tani Rina, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 23
2. 論文標題 Linoleic Acid Upregulates Microrna-494 to Induce Quiescence in Colorectal Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 225 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010225	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 Nukaga Shota, Mori Takuya, Miyagawa Yoshihiro, Fujiwara Tani Rina, Sasaki Takamitsu, Fujii Kiyomu, Mori Shiori, Goto Kei, Kishi Shingo, Nakashima Chie, Ohmori Hitoshi, Kawahara Isao, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 111
2. 論文標題 Combined administration of lauric acid and glucose improved cancer derived cardiac atrophy in a mouse cachexia model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4605 ~ 4615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14656	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 Fujiwara-Tani Rina, Fujii Kiyomu, Mori Shiori, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Nakashima Chie, Kawahara Isao, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Sho Masayuki, Kondoh Masuo, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Role of Clostridium perfringens Enterotoxin on YAP Activation in Colonic Sessile Serrated Adenoma/Polyps with Dysplasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3840 ~ 3840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21113840	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 Nakashima Chie, Kirita Tadaaki, Yamamoto Kazuhiko, Mori Shiori, Luo Yi, Sasaki Takamitsu, Fujii Kiyomu, Ohmori Hitoshi, Kawahara Isao, Mori Takuya, Goto Kei, Kishi Shingo, Fujiwara-Tani Rina, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 21
2. 論文標題 Malic Enzyme 1 Is Associated with Tumor Budding in Oral Squamous Cell Carcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7149 ~ 7149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21197149	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 Nakashima Chie, Yamamoto Kazuhiko, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Ohmori Hitoshi, Fujiwara-Tani Rina, Mori Shiori, Kawahara Isao, Nishiguchi Yukiko, Mori Takuya, Kondoh Masuo, Luo Yi, Kirita Tadaaki, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 11
2. 論文標題 Clostridium perfringens enterotoxin induces claudin-4 to activate YAP in oral squamous cell carcinomas	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 309 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27424	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 Miyagawa Yoshihiro, Nukaga Shota, Mori Takuya, Fujiwara-Tani Rina, Fujii Kiyomu, Mori Shiori, Goto Kei, Kishi Shingo, Sasaki Takamitsu, Nakashima Chie, Ohmori Hitoshi, Kawahara Isao, Luo Yi, Kuniyasu Hiroki	4. 巻 11
2. 論文標題 Evaluation of cancer-derived myocardial impairments using a mouse model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 3712 ~ 3722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27759	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

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Fujiwara-Tani R, Nukaga S, Mori S, Kishi S, Goto K, Kawahara I, Ohmori H, Kuniyasu H
2. 発表標題 Myocardial damage was induced by decreased mitochondrial dysfunction in cancer-associated cardiac cachexia.
3. 学会等名 81th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer, Yokohama, 2022.9.29-10.1
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nishida R, Mori S, Mori T, Nukaga S, Kawahara I, Miyagawa Y, Goto K, Ohmori H, Kishi S, Fujiwara-Tani R, Kuniyasu H
2. 発表標題 Differences in the effects of three types of medium-chain fatty acids on skeletal myoblasts
3. 学会等名 81th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer, Yokohama, 2022.9.29-10.1
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nukaga S, Fujiwara-Tani R, Mori T, Kawahara I, Goto K, Nishida R, Kishi S, Mori S, Miyagawa Y, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H
2. 発表標題 Differential effects of three medium-chain fatty acids on myocardial damage in a mouse cachexia model
3. 学会等名 81th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer, Yokohama, 2022.9.29-10.1
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mori S, Kishi S, Mori T, Fujiwara-Tani R, Goto K, Kawahara I, Nukaga S, Nakashima C, Ohmori H, Kuniyasu H
2. 発表標題 Investigating the mechanism of the anti-tumor effect of medium chain fatty acids.
3. 学会等名 80th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mori T, Ohmori H, Kawahara I, Nukaga S, Goto K, Mori S, Kishi S, Fujiwara-Tani R, Luo Y, Kuniyasu H
2. 発表標題 Mitochondrial impairment is involved in cancer skeletal muscle atrophy.
3. 学会等名 80th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nukaga S, Mori T, Kawahara I, Miyagawa Y, Goto K, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Mori S, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H
2. 発表標題 Effect of nutritional intervention with medium-chain fatty acids and glucose on cancer-derived myocardial atrophy.
3. 学会等名 80th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujiwara-Tani R, Nukaga S, Mori S, Kishi S, Goto K, Kawahara I, Ohmori H, Kuniyasu H
2. 発表標題 Impairment of myocardial differentiation in cancer-associated cardiac cachexia.
3. 学会等名 80th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawahara I, Mori T, Nukaga S, Miyagawa Y, Goto K, Wakatsuki Y, Ohmori H, Fujii K, Mori S, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Kuniyasu H
2. 発表標題 Effects of antioxidant vitamins on cancerous sarcopenia model mice.
3. 学会等名 80th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森 拓也、大森 斉、川原 勲、宮川良博、後藤 桂、額賀翔太、森 汐莉、岸 真五、谷 里奈、國安弘基
2. 発表標題 糖質と中鎖脂肪酸の併用経口投与は悪液質における癌関連骨格筋萎縮を抑制する
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 額賀翔太、大森 斉、森 拓也、宮川良博、後藤 桂、川原 勲、谷 里奈、岸 真吾、森 汐莉、國安弘基
2. 発表標題 がん悪液質における心筋ミトコンドリア機能障害に対する中鎖脂肪酸の影響
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川原 勲、大森 斉、森 拓也、宮川良博、後藤 桂、額賀翔太、森 汐莉、岸 真五、谷 里奈、國安弘基
2. 発表標題 アミノ酸シスチン・テアニン摂取ががん悪液質マウスの骨格筋と腫瘍増殖に与える効果
3. 学会等名 第109回日本病理学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nukaga S, Mori T, Luo Y, Kawahara I, Miyagawa Y, Goto K, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Mori S, Ohmori H, Kuniyasu H
2. 発表標題 Effects of medium-chain fatty acids on cancer-derived myocardial atrophy
3. 学会等名 79th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mori T, Ohmori H, Luo Y, Kawahara I, Nukaga S, Miyagawa Y, Goto K, Kuniyasu H
2. 発表標題 Parameters for cancer-induced sarcopenia in patients autopsied after death from colorectal cancer
3. 学会等名 79th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

奈良県立医科大学分子病理学 <a href="http://www.naramed-u.ac.jp/~molepath/">http://www.naramed-u.ac.jp/~molepath/</a>
--

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	國安 弘基  (Kuniyasu Hiroki)  (00253055)	奈良県立医科大学・医学部・教授    (24601)	

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