

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02686

研究課題名（和文）核エピゲノムとミトコンドリアの両向性シグナリングの分子機構と意義

研究課題名（英文）Molecular mechanism of bidirectional signalings between nuclear epigenome and mitochondria and their biological significance

研究代表者

中尾 光善（NAKAO, MITSUYOSHI）

熊本大学・発生医学研究所・教授

研究者番号：00217663

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：エピゲノムはミトコンドリア由来の代謝物を用いて化学修飾されており、他方、ミトコンドリアのタンパク質の殆どは核ゲノムにコードされている。このため、両者のコミュニケーションが細胞機能の恒常性維持に不可欠である。細胞核からミトコンドリアへの順行性経路、ミトコンドリアから細胞核への逆行性経路の分子機構には不明な点が多い。本研究では、エピゲノムとミトコンドリアの相互作用に着目し、両向性シグナリングの機構を明らかにすることを目的とした。ミトコンドリアストレスによるエピゲノム応答、エピゲノム脱メチル化酵素LSD1による骨格筋代謝の制御、乳酸アシドーシスによる胆管癌細胞のエピゲノム変換について明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

エピゲノムはミトコンドリア由来の代謝物を用いて化学修飾されており、他方、ミトコンドリアのタンパク質の殆どは核ゲノムにコードされている。このため、両者のコミュニケーションが細胞機能の恒常性維持に不可欠である。細胞核からミトコンドリアへの順行性経路、ミトコンドリアから細胞核への逆行性経路の分子機構には不明な点が多い。エピゲノムとミトコンドリアの運動性に着目し、新規の制御機構を明らかにした。生命情報発現のネットワークの基軸解明に迫って、生理と病態への関わりを明らかにするという学術的・社会的な意義がある。

研究成果の概要（英文）：The epigenome is chemically modified using mitochondrial-derived metabolites, while most mitochondrial proteins are encoded in the nuclear genome. Therefore, communication between the two is essential for maintaining homeostasis of cellular functions. There are many unknown points about the molecular mechanisms of the anterograde pathway from the cell nucleus to the mitochondria and the retrograde pathway from the mitochondria to the cell nucleus. In this study, we focused on the interaction between the epigenome and mitochondria, and aimed to clarify the mechanism of bidirectional signaling. We clarified the epigenomic response caused by mitochondrial stress, the regulation of skeletal muscle metabolism by the epigenome demethylating enzyme LSD1, and the epigenome conversion of cholangiocarcinoma cells by lactic acidosis.

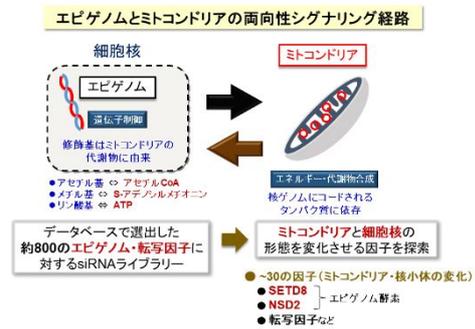
研究分野：医化学関連

キーワード：エピゲノム ミトコンドリア 遺伝子 クロマチン 代謝

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

核エピゲノムはミトコンドリア由来の代謝物で化学修飾されており、他方、ミトコンドリアのタンパク質の殆どは核ゲノムにコードされている。このため、両者のコミュニケーションが細胞機能の恒常性に不可欠である。細胞核からミトコンドリアへの順行性経路、ミトコンドリアから細胞核への逆行性経路の2つのシグナリングが考えられるが、その分子機序には不明な点が多い。これまで、LSD1 脱メチル化酵素及び SETD8 メチル化酵素などが代謝遺伝子の発現を抑えてミトコンドリア機能を低下させることを報告した。ミトコンドリアを制御する約 20 のエピゲノム・転写因子を新規同定して、エピゲノムとミトコンドリアが連携する未知の仕組みがあることを見出した。順行性経路と逆行性経路における未知の仕組みについて研究を開始した。



2. 研究の目的

本研究では、エピゲノムとミトコンドリアの相互作用に着目し、両向きシグナリングの機構を明らかにすることを目的とする。上記のエピゲノム・転写因子の解析から、順行性経路を明らかにする。また、ミトコンドリアストレスのシグナルが集約する核エピゲノムと標的遺伝子座を特定して、逆行性経路の解明に挑む。すなわち、エピゲノムとミトコンドリアを機能的に連結する鍵分子を明らかにし、転写調節とクロマチン形成、ミトコンドリアと代謝活性における役割、生命現象における意義を解明する。その出口として、エピゲノムとミトコンドリアの連携による細胞恒常性と病態関連性の理解を目指した、世界に先駆けた基盤研究を推進した。

3. 研究の方法

(1) 培養細胞株とマウス個体におけるエピゲノム・ミトコンドリアに関わる因子の発現状況：amphiregulin (AREG), thrombospondin 1 (THBS1), ZHX3, LSD1, ALDH1A3 などの発現と機能解析のため、ヒト線維芽細胞 IMR90 のミトコンドリアストレス応答および老化誘導、マウス筋芽細胞 C2C12 の分化系、M6 赤白血病細胞 HEL の分化系、胆管細胞癌 (CCA) 細胞などの培養細胞株やマウス組織において、定量 RT-PCR 法とウエスタンブロット法、免疫染色法で検討した。

(2) 選択的な遺伝子阻害による細胞表現型に及ぼす効果とその機序：上記の因子を選択的にノックダウンできる siRNA (または shRNA 発現ベクター) を用いて、ノックダウン効果は、リアルタイム RT-PCR 法とウエスタンブロット法で検討した。化合物は、細胞培養液中に適量を投与した。阻害時に顕著な細胞毒性がないことを確認し、細胞分化・老化などの表現型 (分化マーカー、代謝マーカー、*INK4/ARF* 等の老化マーカーの発現、酸性 β -ガラクトシダーゼ染色、クロマチン形成と細胞形態、細胞増殖) を調べた。

(3) エピゲノム因子による標的遺伝子の転写調節とクロマチンの制御：[1] 選択的な阻害における遺伝子発現の網羅的解析：上記の細胞株を用いて、特異的なノックダウンまたは阻害剤等を用いた遺伝子発現の変化を RNA seq で検討した。この網羅的解析データをもとに、RNAseqChef を用いた網羅的な解析により、標的遺伝子群のカテゴリー分類を行った。[2] エピゲノム因子およびヒストン修飾の解析：LSD1、ヒストン H3K4me1/me2/me3 等に対する抗体を用いたクロマチン免疫沈降を行い、標的遺伝子における集積を ChIP-Seq、ChIP-qPCR で検討した。

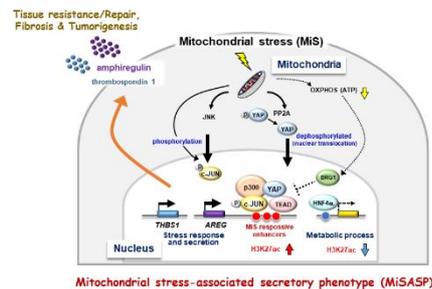
(4) エネルギー代謝との関連性：[1] 代謝関連遺伝子の解析：上記の細胞株において、ノックダウンまたは阻害剤処理の条件下で、代謝関連遺伝子の発現状況を RNA seq、リアルタイム RT-PCR 法、ウエスタンブロット法などで解析した。[2] 代謝活性の機能的な解析：細胞外フラックスアナライザーを用いて、酸素消費や乳酸産生などの代謝経路の動態を解析した。また、メタボローム解析で代謝物の定量を行った。

(5) 細胞レベルおよび個体レベルの表現型の解析：C57B/6J マウスの野生型および骨格筋特異的な LSD1-KO マウスなどにおいて、分化・代謝関連遺伝子の発現状況をリアルタイム RT-PCR 法、RNA seq、ウエスタンブロット法などで解析した。また、国際共同研究として、タイ王国・コンケン大学において胆管癌患者の由来の臨床検体 (生命倫理審査で承認済み) のリアルタイム RT-PCR 法と免疫組織染色を実施した。

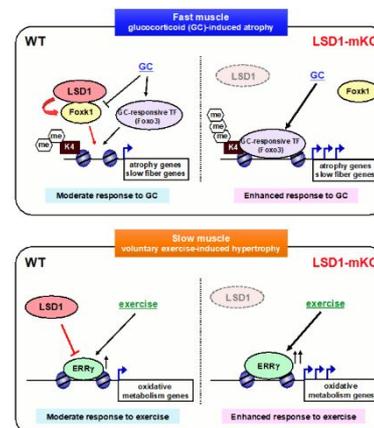
4. 研究成果

(1) ミトコンドリアストレスによる逆行性経路において、amphiregulin (AREG) や thrombospondin 1 (THBS1) などの分泌表現型が誘導されること、c-JUN および YAP1 のシグナリングを介して

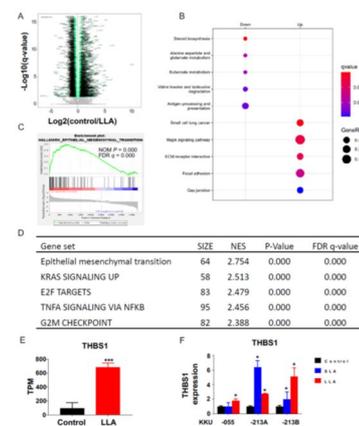
AREG 遺伝子や THBS1 遺伝子のエンハンサーが活性化されることを報告した (*Nucleic Acids Res*, 2022)。核内の ZHX3 転写因子のノックダウン阻害によって、線維芽細胞の細胞老化が生じて、核小体とミトコンドリアの形態が顕著に変化した。ZHX3 の標的遺伝子として、細胞老化に関わる p16 遺伝子が発現誘導された。プロテオーム解析によって RNA プロセッシングに関わる共役因子を同定し、ZHX3-KO マウスの代謝表現型を報告した (*PLoS One*, 2022)。また、リボソームタンパク質群が rDNA クラスターの構造と核小体の形成を促進することで、核エピゲノムを制御するという新たな役割を果たすことを報告した (*Life Sci Alliance*, 2022)。



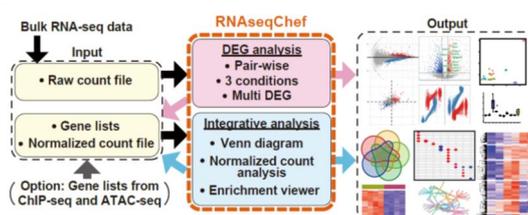
(2) LSD1 リジン脱メチル化酵素の骨格筋特異的な KO マウスの解析から、LSD1 はグルココルチコイド誘導性速筋萎縮や持久運動による遅筋肥大などの環境刺激への応答を適正化することを報告した (*eLife*, 2023)。また、赤白血病細胞 (FAB 分類の M6) において、高発現する LSD1 が細胞系譜特異的な転写因子 (GATA1, C/EBP α) を調節することで、赤血球系のヘム合成および GLUT1 などの解糖系の遺伝子群の発現を維持するという、分化と代謝を共制御するユニークな役割を果たすことを見出した (*Blood Adv*, 2021)。



(3) 共同研究で樹立した胆管細胞癌 (CCA) 細胞株を用いて、高血糖と酸化ストレス (グルコースと ROS のレベルが高い) の条件、あるいは、乳酸アシドーシスの条件において、遺伝子発現とエピゲノムの網羅的解析、エネルギー代謝動態、癌細胞の増殖・浸潤能などの解析を実施した。その結果、乳酸アシドーシスの状態において、EGFR 増殖シグナリングを介してアルデヒド脱水素酵素 ALDH1A3 が発現増加して胆管細胞癌の進展が促進される機序を報告した (*Life Sci*, 2022)。微小環境の乳酸アシドーシスにおいて、thrombospondin 1 (THBS1) の発現誘導を介して代謝リプログラミングと遊走性を促進する機序を報告した (*Cancer Sci*, 2023)。



(4) 生命現象における全遺伝子発現の変動を明らかにするために、細胞・組織・状況特異的なトランスクリプトームを網羅的に解析する WEB ベースのアプリケーション (RNAseqChef) を開発・公開した。それを用いて、神経幹細胞の増殖制御、造血系細胞の分化制御などを解析した。



本研究では、両向性シグナリングの観点から、「エピゲノム \rightleftharpoons ミトコンドリア」の連携機構を初めて明らかにし、細胞制御と生命現象における意義、さらに疾患・病態との関連性について解明を迫る点が学術的な独自性である。「エピゲノム ミトコンドリア」及び「ミトコンドリア エピゲノム」に働く新規の分子・遺伝子群を同定し、これらの役割を明確にすることに学術的な創造性がある。「エピゲノム \rightleftharpoons ミトコンドリア」から細胞の恒常性維持と病態を理解できる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 21件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Hino Yuko, Nagaoka Katsuya, Oki Shinya, Etoh Kan, Hino Shinjiro, Nakao Mitsuyoshi | 4. 巻 50 |
| 2. 論文標題 Mitochondrial stress induces AREG expression and epigenomic remodeling through c-JUN and YAP-mediated enhancer activation | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Nucleic Acids Research | 6. 最初と最後の頁 9765 ~ 9779 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkac735 | 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 Araki Hirotaka, Hino Shinjiro, Anan Kotaro, Kuribayashi Kanji, Etoh Kan, Seko Daiki, Takase Ryuta, Kohrogi Kensaku, Hino Yuko, Ono Yusuke, Araki Eiichi, Nakao Mitsuyoshi | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 LSD1 defines the fiber type-selective responsiveness to environmental stress in skeletal muscle | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 eLife | 6. 最初と最後の頁 e84618 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.84618 | 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 Thamrongwarangoon Ubonrat, Kuribayashi Kanji, Araki Hirotaka, Hino Yuko, Koga Tomoaki, Seubwai Wunchana, Wongkham Sopit, Nakao Mitsuyoshi, Hino Shinjiro | 4. 巻 114 |
| 2. 論文標題 Lactic acidosis induces metabolic and phenotypic reprogramming in cholangiocarcinoma cells via the upregulation of thrombospondin 1 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 1541 ~ 1555 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15699 | 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 Thamrongwarangoon Ubonrat, Detarya Marutpong, Seubwai Wunchana, Saengboonmee Charupong, Hino Shinjiro, Koga Tomoaki, Nakao Mitsuyoshi, Wongkham Sopit | 4. 巻 302 |
| 2. 論文標題 Lactic acidosis promotes aggressive features of cholangiocarcinoma cells via upregulating ALDH1A3 expression through EGFR axis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Life Sciences | 6. 最初と最後の頁 120648 ~ 120648 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2022.120648 | 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 Hino Shinjiro, Sato Tetsuya, Nakao Mitsuyoshi | 4. 巻 2577 |
| 2. 論文標題 Chromatin Immunoprecipitation Sequencing (ChIP-seq) for Detecting Histone Modifications and Modifiers | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Methods Mol. Biol. (In book: Epigenomics) | 6. 最初と最後の頁 55 ~ 64 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2724-2_4 | 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 Hayashi Yoshiki, Kashio Soshiro, Murotomi Kazutoshi, Hino Shinjiro, Kang Woojin, Miyado Kenji, Nakao Mitsuyoshi, Miura Masayuki, Kobayashi Satoru, Namihira Masakazu | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Biosynthesis of S-adenosyl-methionine enhances aging-related defects in Drosophila oogenesis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 5593 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-09424-1 | 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 Igata Tomoka, Tanaka Hiroshi, Etoh Kan, Hong Seonghyeon, Tani Naoki, Koga Tomoaki, Nakao Mitsuyoshi | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Loss of the transcription repressor ZHX3 induces senescence-associated gene expression and mitochondrial-nucleolar activation | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 PLOS ONE | 6. 最初と最後の頁 e0262488 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0262488 | 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 Kohroggi Kensaku, Hino Shinjiro, Sakamoto Akihisa, Anan Kotaro, Takase Ryuta, Araki Hirotaka, Hino Yuko, Araki Kazutaka, Sato Tetsuya, Nakamura Kimitoshi, Nakao Mitsuyoshi | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 LSD1 defines erythroleukemia metabolism by controlling the lineage-specific transcription factors GATA1 and C/EBP | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Blood Advances | 6. 最初と最後の頁 2305 ~ 2318 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020003521 | 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 Matsumori Haruka, Watanabe Kenji, Tachiwana Hiroaki, Fujita Tomoko, Ito Yuma, Tokunaga Makio, Sakata-Sogawa Kumiko, Osakada Hiroko, Haraguchi Tokuko, Awazu Akinori, Ochiai Hiroshi, Sakata Yuka, Ochiai Koji, Toki Tsutomu, Ito Etsuro, Goldberg Ilya G, Tokunaga Kazuaki, Nakao Mitsuyoshi, Saitoh Noriko | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Ribosomal protein L5 facilitates rDNA-bundled condensate and nucleolar assembly | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Life Science Alliance | 6. 最初と最後の頁 e202101045 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lsa.202101045 | 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 Thonsri Unchalee, Wongkham Sopit, Wongkham Chaisiri, Hino Shinjiro, Nakao Mitsuyoshi, Roytrakul Sittiruk, Koga Tomoaki, Seubwai Wunchana | 4. 巻 112 |
| 2. 論文標題 High glucose ROS conditions enhance the progression in cholangiocarcinoma via upregulation of MAN2A2 and CHD8 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 254 ~ 264 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14719 | 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 Koga Tomoaki, Sasaki Fumiyuki, Saeki Kazuko, Tsuchiya Soken, Okuno Toshiaki, Ohba Mai, Ichiki Takako, Iwamoto Satoshi, Uzawa Hirotsugu, Kitajima Keiko, Meno Chikara, Nakamura Eri, Tada Norihiro, Fukui Yoshinori, Kikuta Junichi, Ishii Masaru, Sugimoto Yukihiko, Nakao Mitsuyoshi, Yokomizo Takehiko | 4. 巻 18 |
| 2. 論文標題 Expression of leukotriene B4 receptor 1 defines functionally distinct DCs that control allergic skin inflammation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cellular & Molecular Immunology | 6. 最初と最後の頁 1437 ~ 1449 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41423-020-00559-7 | 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 Arima Yuichiro, Nakao Mitsuyoshi, Tsujita Kenichi, et al. | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature Metabolism | 6. 最初と最後の頁 196 ~ 210 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-021-00342-6 | 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Ohguchi Hiroto, Nakao Mitsuyoshi, Qi Jun, et al. | 4. 巻 2 |
| 2. 論文標題 Lysine Demethylase 5A Is Required for MYC-Driven Transcription in Multiple Myeloma | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Blood Cancer Discovery | 6. 最初と最後の頁 370 ~ 387 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2643-3230.BCD-20-0108 | 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 Kajioka Daiki, Suzuki Kentaro, Matsushita Shoko, Hino Shinjiro, Sato Tetsuya, Takada Shuji, Isono Kyoichi, Takeo Toru, Kajimoto Mizuki, Nakagata Naomi, Nakao Mitsuyoshi, Suyama Mikita, DeFalco Tony, Miyagawa Shinichi, Yamada Gen | 4. 巻 118 |
| 2. 論文標題 Sexual fate of murine external genitalia development: Conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences | 6. 最初と最後の頁 e2024067118 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2024067118 | 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 Kanki Yasuharu, Muramatsu Masashi, Miyamura Yuri, Kikuchi Kenta, Higashijima Yoshiki, Nakaki Ryo, Suehiro Jun-ichi, Sasaki Yuji, Kubota Yoshiaki, Koseki Haruhiko, Morioka Hiroshi, Kodama Tatsuhiko, Nakao Mitsuyoshi, Kurotaki Daisuke, Aburatani Hiroyuki, Minami Takashi | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 Bivalent-histone-marked immediate-early gene regulation is vital for VEGF-responsive angiogenesis | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cell Reports | 6. 最初と最後の頁 110332 ~ 110332 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110332 | 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 Kusakabe Masayuki, Kakumu Erina, Kurihara Fumika, Tsuchida Kazuki, Maeda Takumi, Tada Haruto, Kusao Kanako, Kato Akari, Yasuda Takeshi, Matsuda Tomonari, Nakao Mitsuyoshi, Yokoi Masayuki, Sakai Wataru, Sugasawa Kaoru | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Histone deacetylation regulates nucleotide excision repair through an interaction with the XPC protein | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 iScience | 6. 最初と最後の頁 104040 ~ 104040 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104040 | 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 Etoh Kan, Nakao Mitsuyoshi | 4. 巻 299 |
| 2. 論文標題 A web-based integrative transcriptome analysis, RNAseqChef, uncovers the cell/tissue type-dependent action of sulforaphane | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry | 6. 最初と最後の頁 104810 ~ 104810 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2023.104810 | 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 Yamazaki Masaya, Hino Shinjiro, Usuki Shingo, Miyazaki Yoshihiro, Oda Tatsuya, Nakao Mitsuyoshi, Ito Takaaki, Yamagata Kazuya | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 YAP/BRD4 controlled ROR1 promotes tumor initiating cells and hyperproliferation in pancreatic cancer | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 The EMBO Journal | 6. 最初と最後の頁 e112614 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2022112614 | 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 Ikeda Ryo, Noshiro Daisuke, Morishita Hideaki, Takada Shuhei, Kageyama Shun, Fujioka Yuko, Funakoshi Tomoko, Komatsu Hirota Satoko, Arai Ritsuko, Ryzhii Elena, Abe Manabu, Koga Tomoaki, Motohashi Hozumi, Nakao Mitsuyoshi, Sakimura Kenji, Horii Arata, Waguri Satoshi, Ichimura Yoshinobu, Noda Nobuo N, Komatsu Masaaki | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Phosphorylation of phase separated p62 bodies by ULK1 activates a redox independent stress response | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 The EMBO Journal | 6. 最初と最後の頁 e113349 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2022113349 | 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 Kuwayama Naohiro, Kujirai Tomoya, Kishi Yusuke, Hirano Rina, Echigoya Kenta, Fang Lingyan, Watanabe Sugiko, Nakao Mitsuyoshi, Suzuki Yutaka, Ishiguro Kei-ichiro, Kurumizaka Hitoshi, Gotoh Yukiko | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 HMG2 directly mediates chromatin condensation in association with neuronal fate regulation | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 6420 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-42094-9 | 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 Fukuda Momoko, Fujita Yuki, Hino Yuko, Nakao Mitsuyoshi, Shirahige Katsuhiko, Yamashita Toshihide | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Inhibition of HDAC8 Reduces the Proliferation of Adult Neural Stem Cells in the Subventricular Zone | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 2540 ~ 2540 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25052540 | 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13件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 2件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 中尾光善、日野裕子、衛藤眞、田中宏、日野信次朗 |
| 2. 発表標題 細胞老化とミトコンドリアストレスによる分泌表現型のエピジェネティック制御 |
| 3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 荒木裕貴、日野信次朗、栗林寛至、阿南浩太郎、中尾光善 |
| 2. 発表標題 リジン脱メチル化酵素LSD1は骨格筋において環境ストレス応答性の適応限界を規定する |
| 3. 学会等名 第15回日本エピジェネティクス研究会年会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 中尾光善 |
| 2. 発表標題 エピゲノム制御による表現型形成と病態の分子基盤 |
| 3. 学会等名 第4回名古屋産学官・医連携研究会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 M. Nakao |
| 2. 発表標題 Epigenetic regulation of cellular stress-induced secretory phenotypes |
| 3. 学会等名 The 4th Anniversary Symposium for Double Degree Program between partner universities in Thailand and Kumamoto University, Japan (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 中尾光善 |
| 2. 発表標題 エピゲノム制御による表現型パリエーションの分子基盤 |
| 3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 日野信次朗、興相健作、坂元顕久、中尾光善 |
| 2. 発表標題 エピゲノム制御によるがんのエネルギー代謝型の分子基盤 |
| 3. 学会等名 第110回日本病理学会総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 中尾光善 |
| 2. 発表標題 エピゲノム制御によるがんの代謝型と細胞特性の分子基盤 |
| 3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 中尾光善 |
| 2. 発表標題 代謝メモリー（エピゲノム）からDOHaD説を科学する |
| 3. 学会等名 第25回鹿児島県小児内分泌研究会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 M. Nakao |
| 2. 発表標題 Epigenetic basis of endocrine therapy-resistance and emerging therapeutic strategy in breast cancer |
| 3. 学会等名 The 21th Annual Meeting of the East Asian Union of Human Genetics Societies（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 中尾光善 |
| 2. 発表標題 私のエピジェネティクス研究～現在・過去・未来～ |
| 3. 学会等名 第23回日本分子脳神経外科学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 中尾光善 |
| 2. 発表標題 栄養・代謝とエピゲノム ～食事はメモリーされる～ |
| 3. 学会等名 第70回日本栄養改善学会学術総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 中尾光善 |
| 2. 発表標題 代謝とエピゲノムによる細胞老化の制御機構 |
| 3. 学会等名 第51回日本臨床免疫学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中尾光善 |
| 2. 発表標題 エピゲノム記憶による細胞制御と病態の分子基盤 |
| 3. 学会等名 エピジェネティックメディスン研究会 第16回講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2024年 |

〔図書〕 計8件

| | |
|----------------------|-----------------|
| 1. 著者名 中尾光善 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 講談社エディトリアル | 5. 総ページ数 89 |
| 3. 書名 食と医療 | |

| | |
|---------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 日野裕子、日野信次朗、中尾光善 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版 | 5. 総ページ数 - |
| 3. 書名 医学の歩み | |

| | |
|----------------------|-----------------|
| 1. 著者名 中尾光善 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 127 |
| 3. 書名 生体の科学 (増大号) | |

| | |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 日野信次朗、荒木裕貴、中尾光善 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 228 |
| 3. 書名 実験医学増刊 (個人差の理解へ向かう肥満症研究) | |

| | |
|--------------------|-----------------|
| 1. 著者名 中尾光善 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 集英社新書 | 5. 総ページ数 205 |
| 3. 書名 体質は3年で変わる | |

| | |
|--------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 中尾光善 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 - |
| 3. 書名 生体の科学 (増大特集 代謝) | |

| | |
|---------------------|------------------|
| 1. 著者名 衛藤 貴、中尾光善 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 羊土社 | 5. 総ページ数 2340 |
| 3. 書名 実験医学 | |

| | |
|---------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 日野裕子、日野信次朗、中尾光善 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 医歯薬出版 | 5. 総ページ数 - |
| 3. 書名 医学の歩み | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| 熊本大学発生医学研究所 http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp |
|--|

| | | |
|---------------------------|-----------------------|----|
| 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 |
|---------|---------|

| | | | | |
|------|-------------|--------------------------|-------------|--|
| 英国 | Leicester大学 | Imperial College, London | Cambridge大学 | |
| ドイツ | Cologne大学 | | | |
| 米国 | 国立衛生学研究所NIH | Texas大学 | | |
| タイ | Khon Kaen大学 | | | |
| フランス | Paris大学 | | | |