

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：82674

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04829

研究課題名（和文）呼吸鎖超複合体形成因子Cox7rpの作用機構の解明と標的臓器・長寿における役割

研究課題名（英文）Roles of a mitochondrial respiratory supercomplex assembly factor Cox7rp in cells, organs and health

研究代表者

井上 聡（Inoue, Satoshi）

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長

研究者番号：40251251

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 32,500,000円

研究成果の概要（和文）：超高解像度顕微鏡等を用いてCox7rp依存的超複合体の可視化、定量評価解析法開発を行った。また、質量分析を用いたCox7rp依存的超複合体の構成分子群の解析と、複合的ミトコンドリア機能アッセイを進め、ケミカルスクリーニング(HTS)による解析を行い、ミトコンドリア超複合体制御に関わる因子を探索・同定した。Cox7rpの遺伝子改変マウスの臓器と臓器由来の細胞を用いた疾患分子病態解析を、筋肉、脂肪組織、肝臓等を用いて行い、Cox7rpの疾患と老化における役割を示した。ヒト由来培養細胞を用いて検証実験を行い、一連の検討から、診断・治療法の開発に応用する方向性を探った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ミトコンドリアは、近年提唱された呼吸鎖超複合体を形成しながら、エネルギーを産生し、多くの細胞内代謝経路を統括する。本研究では、Cox7rpが超複合体形成の鍵分子であることを解明した実績に基づき、超複合体における構造状態と機能の関係、制御メカニズム、疾患での役割を明らかにし、可視化定量法開発と小分子創薬を推進した。独自のCox7rp遺伝子改変動物モデルを活用し、ミトコンドリア超複合体が標的臓器への作用を介して代謝シグナルに与える役割と、新たな疾患メカニズムを明らかにし、その制御に基づく新規治療法開発への応用を提言した。論文・学会発表と知財の獲得も順調に進んでおり、今後の研究の発展が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Mitochondria play a crucial role as the cell organelles efficiently generate ATP and function in homeostasis and aging process. Mitochondrial respiratory chain (MRC) complexes (I, II, III, and IV) are essential components, and higher-order MRC supercomplexes consisting of I, III, and IV particularly contribute to efficient respiratory ability and metabolic adaptation. We elucidated that Cox7rp functions as a regulator of MRC supercomplex formation, proposing a role of MRC supercomplex in age-related diseases. In the present study, we labeled MRC complexes and visualized supercomplex formation in living cells by observing the FRET phenomenon. We successfully evaluated and quantified the level of MRC supercomplex, and chemical screening based on this FRET technology discovered specific compounds that enhance mitochondrial respiration [Nature Communications 2023]. We also studied MRC supercomplex assembly factors as well as roles of Cox7rp in vivo using knockout and transgenic mice.

研究分野：内分泌代謝学

キーワード：ミトコンドリア 呼吸鎖複合体 健康長寿 超複合体 エネルギー代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

次世代シーケンサーを用いたゲノム異常の探索的研究や、メタボロミクスによるエネルギー・代謝産物動態のオミックス解析により、ミトコンドリア機能障害に起因する疾患原因や、代謝 Flux 状態・メタボライトとがん・生活習慣病・老化との関わりが、近年示されつつある。ミトコンドリアの主要な機能の1つはエネルギー(ATP)産生であり、一連の酸化的リン酸化反応によって行なわれる。このうち、ミトコンドリアのマトリックスから膜間スペースへのプロトン移動に関わる呼吸鎖複合体には、複合体 I、複合体 III、複合体 IV があり、これらが I+III<sub>2</sub>+IV、I+III<sub>2</sub>+IV<sub>2</sub>、I+III<sub>2</sub>、III<sub>2</sub>+IV などの多様でしかも可塑性を有する超複合体を構成していることが近年明らかになってきた。しかしながら、この超複合体の動的な形成制御の意義はほとんど解明されていない。我々の研究を含む知見の蓄積により、呼吸鎖超複合体は、老化シグナルやがん化シグナル・代謝環境変化に応じて多くの細胞内代謝経路を統括することがわかってきた。

我々は Cox7rp(Cytochrome c oxidase subunit 7A-related protein)というエストロゲン応答性のミトコンドリア局在分子を同定し、その機能解析において Cox7rp がそれまで謎とされてきたミトコンドリア呼吸鎖超複合体形成を促進する鍵分子として作用することを世界に先駆けて発見した(Nat Commun 4, 2147, 2013)。

特に、Cox7rp 遺伝子改変動物を独自に作製し、生活習慣病における病態生理的役割(Sci Rep, 7, 7606, 2017)や、ホルモン依存性がんである乳がん・子宮体がんの代謝、進展の新たな分子基盤に関わること(Nat Commun 10, 4018, 2019)、さらには健康長寿増進に関わる新知見を得ている。特に、Cox7rp 遺伝子改変マウスモデルの臓器フェノタイプがインスリン標的臓器に顕著にあらわれることを見出しており、本研究の核心的な学術的問いとして、「ミトコンドリア呼吸鎖超複合体における構造状態と機能の関係とその制御メカニズムは何か?」、そして「超複合体の変容(エネルギー・代謝機能)は、インスリン標的臓器を介して、糖尿病をはじめとする各種疾患と老化にどのように寄与するのか?」を掲げた。

## 2. 研究の目的

本研究は、ミトコンドリア超複合体を系統的に捉える解析を推進し、申請者らが独自に作製した呼吸鎖超複合体形成鍵分子(Cox7rp)の遺伝子改変動物モデルを用いた解析を中心に、インスリン標的臓器における病態と長寿シグナルに与える役割とその病態メカニズムを明らかにすることを目的とする。具体的には、超高解像度顕微鏡と Fluorescence resonance energy transfer(FRET)を用いた可視化・定量化解析法の開発・小分子創薬と、質量分析を用いた Cox7rp 依存的超複合体相互作用因子の同定とそれらのインタラクトーム解析を推進することで、ミトコンドリア超複合体システムの制御メカニズムの解明とそのインスリン標的臓器及び長寿シグナルにおける機能的役割を明らかにする。これにより、ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の制御を標的とした代謝性疾患・生活習慣病・加齢性疾患に対する革新的な診断・治療法開発、健康長寿増進への応用を目指す。

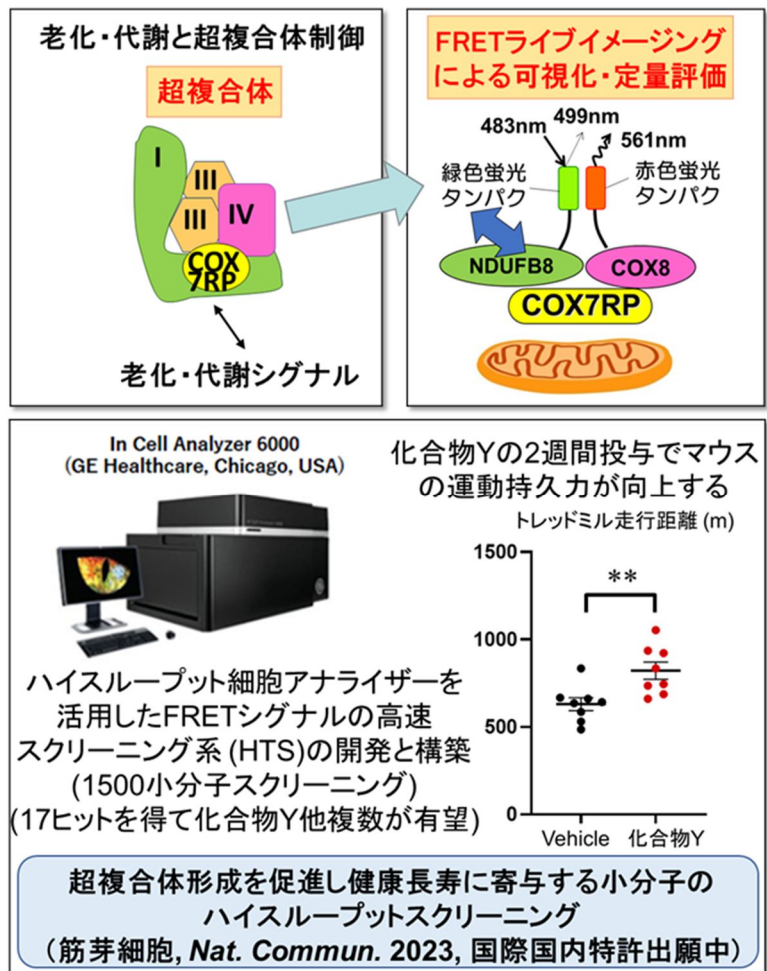
## 3. 研究の方法

研究目的を達成するため、まずは超高解像度顕微鏡(STED 顕微鏡)を用いた Cox7rp 依存的超複合体の可視化法開発と FRET を用いたその定量評価解析法開発・小分子創薬を行う。また質量分析を用いた Cox7rp 依存的超複合体の相互作用分子群(超複合体アセンブリファクター)の同定と

インタラクトーム解析を行い、複合的ミトコンドリア機能アッセイ(代謝 Flux 解析とケミカルスクリーニング(HTS)によるパスウェイと作用メカニズム起点の抽出)により、ミトコンドリア超複合体の構造的・構成的定量化情報と機能性の関連解析を行う。さらに、これらの情報視点から Cox7rp の遺伝子改変マウス(脂肪・肝臓・骨格筋・老化フェノタイプ)の臓器と臓器由来の細胞を用いた疾患分子病態解析を行う。

#### 4. 研究成果

超高解像度顕微鏡と STED 法により解像度の飛躍的向上が得られ、生体ミトコンドリアの微細な内部構造(クリステ)が観察可能になってきた。蛍光タンパク標識と組み合わせ、生細胞での超複合体の可視化解析法開発を推進し、FRET を組み合わせて各主要構成因子間距離情報を数値化することで、因子間相互作用と空間的構造情報の定量評価法の開発に成功した。具体的には呼吸鎖複合体の主要コンポーネントと Cox7rp に対して、蛍光タンパク融合発現システムを用いて、生細胞での超複合体の可視化を可能とし、さらに、FRET を組み合わせて各主要構成因子間距離情報を数値化することで、因子間相互作用と空間的構造情報の定量評価を図った(図上)。FRET については、I・III・IV(マーカー遺伝子としてはそれぞれ NDUFB8・UQCRC11・COX8 を選別)複合体を中心に、超複合体形成鍵分子である Cox7rp による超複合体状態を評価する方法にフォーカスして距離測定法・定量法を開発し、各種薬剤の超複合体形成への



効果の計測を可能とし、小分子ハイスループットスクリーニング(HTS)として高速アッセイ系への技術開発を進めて構築し、超複合体形成を促す新規小分子を同定し、興味深い化合物を複数取得することができた。この新しい系により得られた化合物 Y (SYK 阻害薬)とその関連化合物は、マウスに投与することで運動持続能が向上することを確かめ、その際には筋肉重量や筋肉中のミトコンドリアの数や大きさには変化を認めず、この作動薬が筋肉のミトコンドリアの質を改善することを想定している(図下)。これらは、疾患治療や予防に役立つ新しいクラスとなるミトコンドリア呼吸鎖超複合体作動薬となりうることを提唱し、論文・学会発表と国内外での特許申請へと進んだ。また Cox7rp 超複合体の相互作用因子の同定と、そのプロファイル情報に基づくインタラクトーム解析を進め、相互作用分子群の同定を行っており、それらの分子間相互作用情報やパスウェイ抽出へと進めている。

一方で Cox7rp-Tg と Cox7rp-KO マウス由来の組織・細胞を利用した解析を進め、Cox7rp-KO マウスでは耐糖能に異常が認められる一方で、Cox7rp-Tg マウスは耐糖能も改善し、健康長寿のモ

デルになりうるという貴重なデータを得た。この Tg と KO マウスについて、全身に加え、各臓器、組織、初代培養細胞、血液などの材料を採取し、基本測定項目と加齢性変化/糖代謝/肥満関連プロファイル、老化関連指標、炎症・酸化ストレスマーカーを測定しており、ミトコンドリア機能と超複合体形成の差異を明らかにした。これらをもとにした結果は現在投稿中であり、論文が受理され次第その成果を共有できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 25件）

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Azuma Kotaro, Ikeda Kazuhiro, Shiba Sachiko, Sato Wataru, Horie Kuniko, Hasegawa Tomoka, Amizuka Norio, Tanaka Shinya, Inoue Satoshi                         | 4. 巻<br>27                    |
| 2. 論文標題<br>EBAG9-deficient mice display decreased bone mineral density with suppressed autophagy   | 5. 発行年<br>2024年               |
| 3. 雑誌名<br>iScience   | 6. 最初と最後の頁<br>108871 ~ 108871 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.isci.2024.108871   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Azuma Kotaro, Osuka Yosuke, Kojima Narumi, Sasai Hiroyuki, Inoue Satoshi   | 4. 巻<br>41                    |
| 2. 論文標題<br>Vitamin K insufficiency predicts incidence of frailty in community-dwelling older adults: The Otassha Study   | 5. 発行年<br>2023年               |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Bone and Mineral Metabolism   | 6. 最初と最後の頁<br>817 ~ 821       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s00774-023-01457-4   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Takayama Ken-ichi, Matsuoka Seiji, Adachi Shungo, Honma Teruki, Yoshida Masahito, Doi Takayuki, Shin-ya Kazuo, Yoshida Minoru, Osada Hiroyuki, Inoue Satoshi | 4. 巻<br>2                     |
| 2. 論文標題<br>Identification of small-molecule inhibitors against the interaction of RNA-binding protein PSF and its target RNA for cancer treatment                      | 5. 発行年<br>2023年               |
| 3. 雑誌名<br>PNAS Nexus   | 6. 最初と最後の頁<br>203             |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/pnasnexus/pgad203  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |
| 1. 著者名<br>Sato Kaoru, Takayama Ken-ichi, Inoue Satoshi   | 4. 巻<br>15                    |
| 2. 論文標題<br>Stress granules sequester Alzheimer's disease-associated gene transcripts and regulate disease-related neuronal proteostasis                                | 5. 発行年<br>2023年               |
| 3. 雑誌名<br>Aging  | 6. 最初と最後の頁<br>3984 ~ 4011     |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.18632/aging.204737  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Sato Kaoru, Takayama Ken ichi, Inoue Satoshi  | 4. 巻<br>24         |
| 2. 論文標題<br>Stress granule mediated <scp>RNA</scp> regulatory mechanism in Alzheimer's disease | 5. 発行年<br>2023年    |
| 3. 雑誌名<br>Geriatrics & Gerontology International  | 6. 最初と最後の頁<br>7~14 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/ggi.14663   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Sato Kaoru, Takayama Ken-ichi, Inoue Satoshi  | 4. 巻<br>14            |
| 2. 論文標題<br>Expression and function of estrogen receptors and estrogen-related receptors in the brain and their association with Alzheimer's disease | 5. 発行年<br>2023年       |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Endocrinology  | 6. 最初と最後の頁<br>1220150 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fendo.2023.1220150  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kobayashi Ami, Takeiwa Toshihiko, Ikeda Kazuhiro, Inoue Satoshi  | 4. 巻<br>24              |
| 2. 論文標題<br>Roles of Noncoding RNAs in Regulation of Mitochondrial Electron Transport Chain and Oxidative Phosphorylation | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences  | 6. 最初と最後の頁<br>9414~9414 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms24119414   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Oshima Masashi, Takayama Ken-ichi, Yamada Yuta, Kimura Naoki, Kume Haruki, Fujimura Tetsuya, Inoue Satoshi  | 4. 巻<br>13          |
| 2. 論文標題<br>Identification of DNA damage response-related genes as biomarkers for castration-resistant prostate cancer | 5. 発行年<br>2023年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>19602 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-023-46651-6  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>Hongo Hiroshi, Kosaka Takeo, Takayama Ken-Ichi, Baba Yuto, Yasumizu Yota, Ueda Koji, Suzuki Yutaka, Inoue Satoshi, Beltran Himisha, Oya Mototsugu | 4. 巻<br>3       |
| 2. 論文標題<br>G-protein signaling of oxytocin receptor as a potential target for cabazitaxel-resistant prostate cancer   | 5. 発行年<br>2023年 |
| 3. 雑誌名<br>PNAS Nexus  | 6. 最初と最後の頁<br>2 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1093/pnasnexus/pgae002   | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>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<br>-       |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Sato Kaoru, Takayama Ken-ichi, Inoue Satoshi   | 4. 巻<br>15            |
| 2. 論文標題<br>Role of piRNA biogenesis and its neuronal function in the development of neurodegenerative diseases | 5. 発行年<br>2023年       |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Aging Neuroscience  | 6. 最初と最後の頁<br>1157818 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fnagi.2023.1157818   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                       |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Yang Yongyong, Di Ruscio Annalisa, Inoue Satoshi, Wang Guocan, Gao Shuai                                   | 4. 巻<br>13            |
| 2. 論文標題<br>Editorial: Interplay between epigenetic modifiers and transcription factors in driving cancer progression | 5. 発行年<br>2023年       |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Oncology  | 6. 最初と最後の頁<br>1211537 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fonc.2023.1211537  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Takeiwa Toshihiko, Ikeda Kazuhiro, Horie Kuniko, Inoue Satoshi  | 4. 巻<br>21         |
| 2. 論文標題<br>Role of RNA binding proteins of the <i>Drosophila</i> behavior and human splicing (DBHS) family in health and cancer | 5. 発行年<br>2024年    |
| 3. 雑誌名<br>RNA Biology   | 6. 最初と最後の頁<br>1~17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/15476286.2024.2332855   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Takeiwa Toshihiko, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Sato Wataru, Iino Kaori, Mitobe Yuichi, Kawabata Hidetaka, Horie Kuniko, Inoue Satoshi | 4. 巻<br>12         |
| 2. 論文標題<br>PSPC1 is a potential prognostic marker for hormone-dependent breast cancer patients and modulates RNA processing of ESR1 and SCFD2       | 5. 発行年<br>2022年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>9495 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-022-13601-7  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>Obinata Daisuke, Funakoshi Daigo, Takayama Kenichi, Hara Makoto, Niranjana Birunthi, Teng Linda, Lawrence Mitchell G., Taylor Renea A., Risbridger Gail P., Suzuki Yutaka, Takahashi Satoru, Inoue Satoshi | 4. 巻<br>12         |
| 2. 論文標題<br>OCT1-target neural gene PFN2 promotes tumor growth in androgen receptor-negative prostate cancer  | 5. 発行年<br>2022年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>6094 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-022-10099-x   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Kimura Naoki, Takayama Ken-ichi, Yamada Yuta, Kume Haruki, Fujimura Tetsuya, Inoue Satoshi      | 4. 巻<br>2               |
| 2. 論文標題<br>Ribonuclease H2 Subunit A Preserves Genomic Integrity and Promotes Prostate Cancer Progression | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Research Communications  | 6. 最初と最後の頁<br>870 ~ 883 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1158/2767-9764.CRC-22-0126   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Kitayama Sachi, Ikeda Kazuhiro, Sato Wataru, Takeshita Hideki, Kawakami Satoru, Inoue Satoshi, Horie Kuniko                      | 4. 巻<br>12          |
| 2. 論文標題<br>Testis-expressed gene 11 inhibits cisplatin-induced DNA damage and contributes to chemoresistance in testicular germ cell tumor | 5. 発行年<br>2022年     |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>18423 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-022-21856-3   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |



|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Horie Kuniko, Takagi Kiyoshi, Takeiwa Toshihiko, Mitobe Yuichi, Kawabata Hidetaka, Suzuki Takashi, Ikeda Kazuhiro, Inoue Satoshi     | 4. 巻<br>11                |
| 2. 論文標題<br>Estrogen-Inducible LncRNA BNAT1 Functions as a Modulator for Estrogen Receptor Signaling in Endocrine-Resistant Breast Cancer Cells | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Cells  | 6. 最初と最後の頁<br>3610 ~ 3610 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/cells11223610  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Kobayashi Ami, Azuma Kotaro, Takeiwa Toshihiko, Kitami Toshimori, Horie Kuniko, Ikeda Kazuhiro, Inoue Satoshi  | 4. 巻<br>14        |
| 2. 論文標題<br>A FRET-based respirasome assembly screen identifies spleen tyrosine kinase as a target to improve muscle mitochondrial respiration and exercise performance in mice | 5. 発行年<br>2023年   |
| 3. 雑誌名<br>Nature Communications  | 6. 最初と最後の頁<br>312 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41467-023-35865-x   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Ho Gilbert, Choo Pei Chen, Waragai Masaaki, Inoue Satoshi, Masliah Eliezer, Hashimoto Makoto   | 4. 巻<br>6               |
| 2. 論文標題<br>Reconsideration of Alzheimer's Disease Therapy from a Viewpoint of Amyloidogenic Evolvability | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Alzheimer's Disease Reports   | 6. 最初と最後の頁<br>207 ~ 210 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3233/ADR-210021   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Takayama Ken-ichi, Inoue Satoshi  | 4. 巻<br>12            |
| 2. 論文標題<br>Targeting phase separation on enhancers induced by transcription factor complex formations as a new strategy for treating drug-resistant cancers | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Oncology   | 6. 最初と最後の頁<br>1024600 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fonc.2022.1024600   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Yoh Kenta, Ikeda Kazuhiro, Horie Kuniko, Inoue Satoshi  | 4. 巻<br>24                |
| 2. 論文標題<br>Roles of Estrogen, Estrogen Receptors, and Estrogen-Related Receptors in Skeletal Muscle: Regulation of Mitochondrial Function | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>1853 ~ 1853 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms24031853  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Takamatsu Koki, Tanaka Junichi, Katada Ryogo, Azuma Kotaro, Takakura Ikuko, Aota Keiko, Kamatani Takaaki, Shirota Tatsuo, Inoue Satoshi, Mishima Kenji | 4. 巻<br>409                   |
| 2. 論文標題<br>Aging-associated stem/progenitor cell dysfunction in the salivary glands of mice  | 5. 発行年<br>2021年               |
| 3. 雑誌名<br>Experimental Cell Research   | 6. 最初と最後の頁<br>112889 ~ 112889 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.yexcr.2021.112889  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Azuma Kotaro, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Aogi Kenjiro, Horie-Inoue Kuniko, Inoue Satoshi   | 4. 巻<br>118               |
| 2. 論文標題<br>TRIM47 activates NF- $\kappa$ B signaling via PKC- $\delta$ /PKD3 stabilization and contributes to endocrine therapy resistance in breast cancer | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Proceedings of the National Academy of Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>e2100784118 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1073/pnas.2100784118   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Takayama Ken-ichi, Kosaka Takeo, Suzuki Takashi, Hongo Hiroshi, Oya Mototsugu, Fujimura Tetsuya, Suzuki Yutaka, Inoue Satoshi | 4. 巻<br>12            |
| 2. 論文標題<br>Subtype-specific collaborative transcription factor networks are promoted by OCT4 in the progression of prostate cancer      | 5. 発行年<br>2021年       |
| 3. 雑誌名<br>Nature Communications   | 6. 最初と最後の頁<br>(1)3766 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41467-021-23974-4  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Kamada Shuhei, Ikeda Kazuhiro, Suzuki Takashi, Sato Wataru, Kitayama Sachi, Kawakami Satoru, Ichikawa Tomohiko, Horie Kuniko, Inoue Satoshi                                  | 4. 巻<br>11           |
| 2. 論文標題<br>Clinicopathological and Preclinical Patient-Derived Model Studies Define High Expression of NRN1 as a Diagnostic and Therapeutic Target for Clear Cell Renal Cell Carcinoma | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Oncology  | 6. 最初と最後の頁<br>758503 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fonc.2021.758503   | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Takayama Ken-ichi, Honma Teruki, Suzuki Takashi, Kondoh Yasumitsu, Osada Hiroyuki, Suzuki Yutaka, Yoshida Minoru, Inoue Satoshi | 4. 巻<br>81                |
| 2. 論文標題<br>Targeting Epigenetic and Posttranscriptional Gene Regulation by PSF Impairs Hormone Therapy-Refractory Cancer Growth           | 5. 発行年<br>2021年           |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Research   | 6. 最初と最後の頁<br>3495 ~ 3508 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1158/0008-5472.CAN-20-3819   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Shiba Sachiko, Ikeda Kazuhiro, Horie-Inoue Kuniko, Azuma Kotaro, Hasegawa Tomoka, Amizuka Norio, Tanaka Tomoaki, Takeiwa Toshihiko, Shibata Yasuaki, Koji Takehiko, Inoue Satoshi | 4. 巻<br>41                  |
| 2. 論文標題<br>Vitamin K-Dependent $\gamma$ -Glutamyl Carboxylase in Sertoli Cells Is Essential for Male Fertility in Mice  | 5. 発行年<br>2021年             |
| 3. 雑誌名<br>Molecular and Cellular Biology  | 6. 最初と最後の頁<br>(4):e00404-20 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1128/MCB.00404-20  | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |

|  |                      |
|--|----------------------|
| 1. 著者名<br>Kamada Shuhei, Takeiwa Toshihiko, Ikeda Kazuhiro, Horie Kuniko, Inoue Satoshi          | 4. 巻<br>10           |
| 2. 論文標題<br>Emerging Roles of COX7RP and Mitochondrial Oxidative Phosphorylation in Breast Cancer | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Cell and Developmental Biology  | 6. 最初と最後の頁<br>717881 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fcell.2022.717881  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

〔学会発表〕 計24件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 4件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>東浩太郎、竹岩俊彦、池田和博、井上聡                  |
| 2. 発表標題<br>フレイル・サルコペニアの最先端基礎研究：ミトコンドリア超複合体と筋機能 |
| 3. 学会等名<br>第10回日本サルコペニア・フレイル学会                 |
| 4. 発表年<br>2023年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>井上聡   |
| 2. 発表標題<br>ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の健康長寿における役割とそのライブセルイメージング法の開発 |
| 3. 学会等名<br>第96回日本生化学会大会（招待講演）                          |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>藤原恭子、関本和祥、廣田大樹、神戸洸哉、金城はなか、小林佑朔、松田大聖、村上瑞希、坂口陸、佐藤睦、長崎瑛里、池田和博、高山賢一、井上聡、大月穂 |
| 2. 発表標題<br>分子内のエチレングリコールの数が新規呼吸鎖複合体I阻害剤9bwの機能に与える影響                                |
| 3. 学会等名<br>第82回日本癌学会学術集会   |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>竹岩俊彦、東浩太郎、池田和博、堀江公仁子、井上聡                 |
| 2. 発表標題<br>呼吸鎖超複合体のライブイメージング法開発と筋肉機能向上・サルコペニア治療への応用 |
| 3. 学会等名<br>第9回日本筋学会学術集会                             |
| 4. 発表年<br>2023年                                     |

|                                  |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名<br>井上聡                   |
| 2. 発表標題<br>ミトコンドリア呼吸鎖超複合体と筋機能    |
| 3. 学会等名<br>第41回日本骨代謝学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2023年                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>池田和博、鈴木貴、堀江公仁子、井上聡  |
| 2. 発表標題<br>難治性前立腺がんにおけるミトコンドリア呼吸鎖超複合体形成因子COX7RPの役割とその上流転写因子のエストロゲン関連受容体ERR による発現制御機構 |
| 3. 学会等名<br>日本アンドロロジー学会第42回学術大会   |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>竹岩俊彦、東浩太郎、池田和博、堀江公仁子、井上聡                           |
| 2. 発表標題<br>ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の生細胞FRETイメージング法開発とサルコペニア治療・筋肉抗老化への応用 |
| 3. 学会等名<br>第46回日本基礎老化学会大会                                     |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|                                 |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名<br>井上聡                  |
| 2. 発表標題<br>疫と骨免疫に関わる新しい因子EBAG9  |
| 3. 学会等名<br>第23回日本抗加齢医学会総会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2023年                 |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>池田和博, 鈴木貴, 堀江公仁子, 井上聡  |
| 2. 発表標題<br>がん代謝を調節するミトコンドリア呼吸鎖超複合体形成因子COX7RPの前立腺がんにおける役割とその核内受容体ERR と転写共役因子PGC-1による発現制御機構 |
| 3. 学会等名<br>第9回 がん代謝研究会 in 松山  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Sato K, Takayama K, Inoue S  |
| 2. 発表標題<br>Stress granules sequester Alzheimer ' s disease-associated gene transcripts in human neuronal cells. |
| 3. 学会等名<br>IAGG Asia/Oceania Regional Congress 2023 ( 国際学会 )  |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Ikeda K, Horie K, Inoue S  |
| 2. 発表標題<br>Mitochondrial respiratory chain supercomplex assembly factor COX7RP is transcriptionally regulated by ER and ERR and associated with tumor progression in hormone-dependent cancers. |
| 3. 学会等名<br>16th Annual Symposium: Mechanisms and Models of Cancer Meeting, Salk Institute for Biological Studies ( 国際学会 )   |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Inoue S  |
| 2. 発表標題<br>Mitochondrial Respiratory Supercomplex and Aging.  |
| 3. 学会等名<br>7th NCGG-ICAH-TMIG International Joint Symposium 2023 IAGG-AOR Satellite ( 招待講演 ) ( 国際学会 ) |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|                                       |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>井上聡                        |
| 2. 発表標題<br>[シンポジウム]ミトコンドリア代謝とアンチエイジング |
| 3. 学会等名<br>第22回日本抗加齢医学会総会(招待講演)       |
| 4. 発表年<br>2022年                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>池田和博、堀江公仁子、井上聡                |
| 2. 発表標題<br>がん増殖・代謝を制御するミトコンドリア呼吸鎖超複合体の役割 |
| 3. 学会等名<br>第8回がん代謝研究会                    |
| 4. 発表年<br>2022年                          |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>池田和博、堀江公仁子、井上聡                          |
| 2. 発表標題<br>[シンポジウム]ミトコンドリア呼吸鎖超複合体によるマウス個体レベルでの代謝調節 |
| 3. 学会等名<br>第95回日本生化学会大会(招待講演)                      |
| 4. 発表年<br>2022年                                    |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>竹岩俊彦、東浩太郎、北見俊守、井上聡   |
| 2. 発表標題<br>[優秀演題賞受賞]筋肉ミトコンドリアの呼吸鎖超複合体形成の可視・定量化に基づくサルコペニア未病への介入・予防法の開発 |
| 3. 学会等名<br>第29回日本未病学会学術総会   |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>竹岩俊彦、東浩太郎、北見俊守、堀江公仁子、池田和博                           |
| 2. 発表標題<br>ミトコンドリア呼吸鎖超複合体の生細胞FRETイメージングによる定量法の開発と筋疾患治療・予防法への応用 |
| 3. 学会等名<br>第21回日本ミトコンドリア学会年会                                   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Takeiwa T, Azuma K, Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S   |
| 2. 発表標題<br>Development of a FRET-based evaluation system of mitochondrial respiratory supercomplex formation in live cells and its potential clinical application to muscle disorders. |
| 3. 学会等名<br>Keystone Symposia, Mitochondrial Dysfunction: From Ultra-Rare Diseases to Aging, BeaverRunResort, Colorado, United States. (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>池田和博、堀江公仁子、井上聡                             |
| 2. 発表標題<br>ミトコンドリア呼吸鎖超複合体を介する代謝リモデリングとがん増殖(ワークショップ発表) |
| 3. 学会等名<br>第44回日本分子生物学会年会(招待講演)                       |
| 4. 発表年<br>2021年                                       |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>東浩太郎、竹岩俊彦、池田和博、井上聡                             |
| 2. 発表標題<br>呼吸鎖超複合体の可視・定量化に基づくミトコンドリア機能促進化合物の同定(ワークショップ発表) |
| 3. 学会等名<br>第44回日本分子生物学会年会(招待講演)                           |
| 4. 発表年<br>2021年   |



|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>竹岩俊彦、東浩太郎、井上聡                                      |
| 2. 発表標題<br>呼吸鎖超複合体イメージング技術の開発による筋肉機能を向上させる新規化合物のハイスループット探索と応用 |
| 3. 学会等名<br>第28回日本未病学会学術総会                                     |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>井上聡                              |
| 2. 発表標題<br>ミトコンドリア呼吸鎖超複合体と筋肉、健康長寿（シンポジウム発表） |
| 3. 学会等名<br>第8回日本サルコペニア・フレイル学会大会（招待講演）       |
| 4. 発表年<br>2021年                             |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>池田和博、堀江公仁子、井上聡  |
| 2. 発表標題<br>COX7RPミトコンドリア呼吸鎖超複合体形成因子を軸とした子宮体がんにおける代謝変容の解明（シンポジウム発表） |
| 3. 学会等名<br>第94回日本生化学会大会（招待講演）                                      |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Kobayashi A, Azuma K, Ikeda K, Inoue  |
| 2. 発表標題<br>【若手奨励賞・Most Impressive Presentater賞受賞】FRET-based high-throughput screen identifies a compound that promotes mitochondrial function by respiratory chain supercomplex assembly |
| 3. 学会等名<br>第44回日本基礎老化学会大会  |
| 4. 発表年<br>2021年  |

〔図書〕 計1件

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>池田和博、井上聡  | 4. 発行年<br>2021年 |
| 2. 出版社<br>株式会社エヌ・ティー・エス   | 5. 総ページ数<br>458 |
| 3. 書名<br>ミトコンドリアダイナミクス - 機能研究から疾患・老化まで 第2章第3節「ミトコンドリア呼吸と乳がん・子宮がん」 |                 |

〔出願〕 計2件

|   |                          |               |
|---|--------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称<br>ミトコンドリア超複合体の形成促進剤、筋力維持又は増進用組成物、及び筋機能低下若しくはミトコンドリア機能低下疾患の治療又は予防用医薬組成物、並びにミトコンドリアの超複合体の形成 | 発明者<br>井上聡、東浩太郎、<br>小林天美 | 権利者<br>同左     |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、PCT/JP2022/022074   | 出願年<br>2022年             | 国内・外国の別<br>外国 |

|   |                          |               |
|---|--------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称<br>ミトコンドリア超複合体の形成促進剤、筋力維持又は増進用組成物、及び筋機能低下若しくはミトコンドリア機能低下疾患の治療又は予防用医薬組成物、並びにミトコンドリアの超複合体の形成-以下略 | 発明者<br>井上聡、東浩太郎、<br>小林天美 | 権利者<br>同左     |
| 産業財産権の種類、番号<br>特許、2021-091600   | 出願年<br>2021年             | 国内・外国の別<br>国内 |

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                       | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                 | 備考 |
|-------|---|---------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 池田 和博<br><br>(Ikeda Kazuhiro)<br><br>(30343461) | 埼玉医科大学・医学部・准教授<br><br><br><br>(32409) |    |

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