

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01550

研究課題名(和文) 網羅的代謝変化解析による、ミトコンドリア異常疾患の病態解析とバイオマーカー探索

研究課題名(英文) metabomic analysis of mitochondria-related diseases

研究代表者

康 東天 (Kang, Dongchon)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：80214716

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 32,200,000円

研究成果の概要(和文)：(1)ミトコンドリア機能評価：1000代謝産物の高感度検出が可能なメタボロミクス測定系とミトコンドリア内代謝の特異的測定系を完成した。

(2)ミトコンドリア関連疾患の予防とその治療戦略：(i)ミトコンドリアタンパク質p32遺伝子KOマウス研究から、p32のIL6産生制御機序と、免疫樹状細胞機能制御機序を明らかにした。(ii)心筋特異的p32KOマウスの拡張性心筋症の発症機序は、細胞全体のATP産生低下ではなく主としてミトコンドリア依存性のNAD⁺の合成低下によるリソソーム膜状に限局したATP合成不全であった。これらの結果は心不全の進展における新しい機序と新しい治療戦略の可能性を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究はミトコンドリア翻訳に極めて重要なタンパク質であるp32遺伝子のKOマウスの研究を通じて、ミトコンドリアによる自然免疫および獲得免疫機能の新しい制御機序を明らかにした。社会的に大きな問題となっている免疫異常による様々な疾患に対する新しい予防治療標的を提供するものである。また、心筋特異的p32遺伝子KOによる拡張性心筋症と引き続く心不全の発症機序に細胞内全体のATPではなくリソソーム膜上に限定したATP産生が重要であるという予想外の新しい視点を提供するとともに、NAD⁺と言う新しい治療標的を提示した。

研究成果の概要(英文)：(1) Intra-mitochondria specific metabolomics analysis: the systems were made for metabolomics assay for more than 1000 metabolites and rapid isolation of intact mitochondria.

(2) Prevention and treatment of mitochondria-related disease: (i) p32 is a mitochondria localized protein and critical for mitochondrial ATP production. We have found p32 adequately regulates LPS-induced IL6 production via AT4-integrated stress response axis and maintains immune dendritic cell function by keeping citrate dehydrogenase active. (ii) Cardiomyocyte-specific KO of p32 gene induced dilated cardiomyopathy and cardiac failure. Its mechanism is not a general decline of cellular ATP level but a decrease in ATP production localized on lysosome membranes caused by reduced mitochondrial NAD⁺ production, which leads to less acidification of intra-lysosomes and impairs autophagic quality control of mitochondria. These results suggest a new mechanism for cardiac myopathy and raise a new target for its treatment.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：ミトコンドリア p32 IL6 免疫樹状細胞 心不全 拡張性心筋症 NAD⁺ リソソーム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリアは非常に強い酸化障害を受ける環境下にあるため、ミトコンドリア機能障害が加齢に伴って体細胞に蓄積し、パーキンソン病などの神経変性疾患や心血管系の異常、糖尿病、癌などのいわゆる common disease の発症と進展、さらには個体の全般的な老化にも重要な概念が多くの研究者の認めるところとなっている。ミトコンドリア関連疾患としては、過去には稀な先天性のミトコンドリア脳筋症の生殖細胞系列における mtDNA 変異が主な研究対象であったが、申請者は世界に先駆けて体細胞 mtDNA の維持の重要性に着目し、その維持機構と疾患との関連について研究を続けてきた。体細胞のミトコンドリア機能異常の重要性は広く認められ、国内外の多くの研究者が老化や common disease との関連を示す研究を発表している状況であった。

2. 研究の目的

ミトコンドリアの分裂融合異常など近年様々なミトコンドリアの変化と病態との関連が注目されているが、本研究では、血液や細胞・組織レベルでのエネルギー代謝のみならず広範な代謝変化に焦点を当てることで、疾患別臓器別の病態を詳細に解析できるシステムの構築を目指した。本研究は、臓器特異的ミトコンドリア機能障害を臓器特異的代謝変化として検出するという他にないアプローチにより、狭義のミトコンドリア病だけでなく common disease におけるミトコンドリア機能評価も可能にすることをめざし、このことにより、これまでにない検査・治療上の利益がもたらされることが期待されると考えた。

申請者研究室における基本プロジェクトは継続して mtDNA を含むミトコンドリア機能の維持機構の基礎研究、ミトコンドリア疾患モデルマウスの病態解析、ミトコンドリア検査診断システム開発であった。それぞれに新規テーマを設定し研究を始めたが、幸いに共同研究も含め、多くのデータを発表できた。本研究計画では、これらのデータの蓄積を踏まえ、ゲノミクス、網羅的 miRNA 解析、プロテオミクスに加えメタボロミクスを統合したシステムの構築を通じて、ミトコンドリア疾患検査を「ミトコンドリア遺伝子診断から、広範囲な臓器特異的ミトコンドリア機能評価」へと発展させることを目指している。このことにより、癌、糖尿病、免疫疾患や老化などの病態をミトコンドリア機能の観点から理解し、個々の患者における病的・代償的代謝変化を評価することができる先端的かつ実用的な検査システムが構築することを目的としている。

3. 研究の方法

当研究室は左に図1に示す3つの研究グループにより、3つの基本研究課題が遂行されている。それぞれは相互に補完しあう関係にあり、同時に進行発展させて行くものであるが、本研究申請はトランスオミクス研究と疾患の予防・治療戦略をカバーしている。

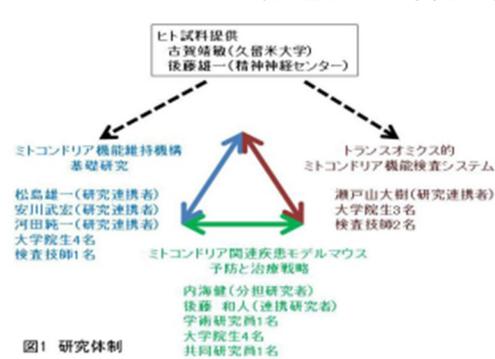


図1 研究体制

(1) トランスオミクスのミトコンドリア機能評価検査診断システムの構築

(i) 独自の低分子代謝物・脂質分析プラットフォームの確立：独自の質量分析プラットフォーム(LCMS/GCMS/FTMS)を駆使した低分子代謝物解析技術を開発する。血漿に含まれる多種多様な低分子代謝物をできるだけ網羅的に測定できるよう、分画法等を最適化し、複数の質量分析装置や分離モードを組み合わせた独自の全方向的代謝物測定技術(メタボローム解析)を確立し、約1000種の代謝産物が解析できるようにする(図2)。今後必要なものは安定同位体標準品を購入し絶対定量系へ持って行く。

(ii) 臓器別ミトコンドリア障害ノックアウトマウス血漿の解析：TFAMとミトコンドリアRNAシャペロンタンパク質 p32 の部位特異的遺伝子改変マウスを使い、心臓、脳、肝臓、腎臓、骨格筋等、ミトコンドリア病やミトコンドリア関連疾患においてその機能異常が示唆される部位特異的障害モデルを作成し、これらの血漿を使って、バイオマーカー探索を行う。特に、組織特異的に含有量の多い代謝物や、ミトコンドリア特異的脂質(カルジオリピン)の分子種組成の違いを詳細に検討していく。すでにいくつかの有用な臓器特異的な低分子代謝物・脂質の複合診断マーカーを絞り込んでおり、統計解析に基づいた識別能の性能評価を行う。

(2) ミトコンドリア関連疾患の予防とその治療に向けた戦略的開発

(i) p32^{-/-}マウスと免疫：

近年、免疫療法は癌の第4の治療法として急速にその地位を確保している。未熟な樹状細胞のエネルギーの大半がミトコンドリアに依存していることが示され、樹状細胞の活性化にもミトコンドリア依存的な代謝が必須であることが示唆されている。実際、申請者らが樹立した骨髄細胞特異的 p32^{-/-}マウスにおいても、樹状細胞の生存性・増殖が低下していた。そこで、このミトコンドリア機能不全を来している樹状細胞を用いて、リアルタイムの代謝、実際の代謝産物を包括的かつ網羅的に解析することにより、ミトコンドリアによる樹状細胞活性化機構の解明を目指す。さらに実際のマウスの個体を用いて、抗原提示能やサイトカイン産生能、腫瘍免疫能を解析することにより、実臨床な応用可能な検査法や治療法の創出を試みる。

樹状細胞活性化とミトコンドリア代謝：p32^{-/-}およびコントロール樹状細胞を用いて、LPS や Poly I-C などの Toll-like 受容体のリガンドの投与前、投与後の代謝産物の変化を解析する。その解析結果からミトコンドリア依存的な代謝産物、代謝酵素を網羅的に同定する。

呼吸能：Seahorse Bioscience 社のフラックスアナライザーを用いて、マウスの樹状細胞のミトコンドリア機能、解糖能、脂肪酸代謝のリアルタイムな解析を行う。

個体レベルのレスポンス：マウスに抗原、Toll-like 受容体のリガンド (LPS 等) の投与、さらにはウイルスを感染させ、補助刺激分子の活性化や各種サイトカインの産生能や各臓器の病理的变化を解析する。

腫瘍免疫反応：ヒトの悪性黒色腫、前立腺がん、悪性リンパ腫株の腫瘍より抽出したペプチドを野生型ないしは p32^{-/-}マウス樹状細胞にパルスした後に、腫瘍と樹状細胞を免疫不全マウスに投与して、生体内での腫瘍免疫におけるミトコンドリア機能の役割を明確にする。

(ii) ミトコンドリア ストレス反応 (mt レスポンス) と癌幹細胞化：

p32 はミトコンドリア内での効率的な翻訳に必須である。一方で p32^{-/-}細胞では恒常的活性化タイプのがん遺伝子 H-Ras(G12V) 導入による癌化が著明に抑制される (原著 1)。栄養環境の変化やミトコンドリア翻訳の異常は他のオルガネラにストレス的影響を及ぼすなどのいわゆる mt レスポンスを引き起こし、がん幹細胞化における細胞生物学的意義が注目されている。下記項目の解析で、癌幹細胞化につながる分子あるいは代謝変化の同定を目指す。

in vitro 培養細胞の sphere 形成：sphere 形成を指標に、癌幹細胞様の形質を示すコロニーをリアルタイムイメージングで可視化する系を確立している。各種栄養 (素) 因子、増殖因子を中心に培地成分を変化させ、sphere 形成コロニーを増加させる条件を探索。次いでそれぞれの条件で下記の項目について検討する。

ストレス反応：H-Ras(G12V) 導入 (+) あるいは (-) p32^{-/-}細胞、H-Ras(G12V) 導入 (+) あるいは (-) p32^{+/+}細胞で、既知の mt レスポンス、ER レスポンス分子の挙動をウエスタンブロットで解析。

メタボロームと呼吸能解析：上記細胞でメタボローム解析とミトコンドリア呼吸能解析を行い代謝変化を比較。

シグナルトランスダクション：癌化に関連するキナーゼ群の活性をリン酸化レベルで評価する。

4. 研究成果

(1) トランスオミクスのミトコンドリア機能評価検査診断システムの構築

複数の質量分析装置や分離モードを組み合わせた独自の全方位的代謝物測定技術 (メタボローム解析) を確立し、約 1000 種の代謝産物が解析できるようになった (図 2)。この系を活用し、ミトコンドリアとは直接関係ないが、うつ病患者の血漿を用いた、診断マーカーの探索を行い、エネルギー代謝やアミノ酸代謝に関連する代謝産物を有力な診断マーカーとして同定した (Kuano et al. J Affect Disord, 2018)。また、この系は後述する組織特異的ミトコンドリア関連遺伝子のノックアウトマウスの解析に使用している。

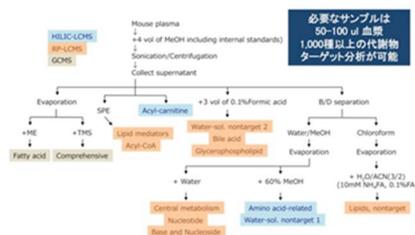


図2 代謝物アンサンブル解析法の開発

(2) ミトコンドリア関連疾患の予防とその治療に向けた戦略的開発

(i) p32^{-/-}マウスと免疫能

敗血症では、ミトコンドリア機能の低下、インターロイキン 6 (IL6) 高値の患者で予後が不良であることが知られている。ミトコンドリア内での翻訳反応に必須の p32 遺伝子をノックアウト (KO) した線維芽細胞は、グラム陰性桿菌のエンドトキシンである LPS 刺激による IL6 産生が 10 倍以上に増加していた。増加の分子機序はミトコンドリアでの翻訳障害がミトコンドリアに unfolding protein response (mtUPR) を引き起こし、それが ER ストレスを誘導した結果、Integrate Stress Response (ISR) 遺伝子群の転写因子である ATF4 の産生を増加させ、IL6 の転写が亢進するというものであった。様々な原因によるミトコンドリアストレスが自然免疫能を制御するメカニズムを明らかにすることが出来た。また、骨髄細胞特異的 p32 遺伝子 KO マウスの敗血症モデルではコントロールに比べ明らかに死亡率が高く (図 3)、敗血症の予後がミトコンドリア機能の低下、IL6 高値の患者で悪いことをマウスで再現できた (Sasaki et al., EbioMedicine, 2017)。

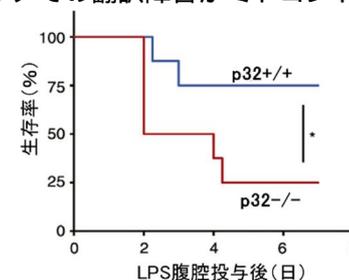


図3 敗血症p32KOマウスは予後不良

次に獲得免疫能への影響を調べるために、p32KO 樹状細胞 (p32^{-/-}-DC) の LPS 刺激後抗原提示能を調べたところ、野生型に比べ優位に低下していた。LPS 刺激後の p32^{-/-}-DC のメタボローム解析をした結果、クエン酸の低下が見いだされ、その低下はクエン酸合成に関わる pyruvate

dehydrogenase (PDH) の活性化低下が原因であった (図4)。PDH の活性化低下が樹状細胞の抗原提示能を低下させた。実際、骨髄細胞特異的 p32 遺伝子 KO マウスではオボアルブミン免疫後の抗原特異的抗産生能も低下していた。このことによりミトコンドリア機能が獲得免疫能を制御するメカニズムの一つを明らかに出来た (Gotoh et al., Cell Rep, 2018)。

(ii) ミトコンドリアストレス反応 (mtStress) と癌幹細胞化

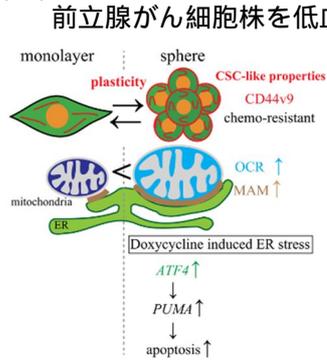


図5 癌細胞は栄養環境により可逆的に癌幹細胞様に変化

前立腺がん細胞株を低血清下で培養すると、sphere 形成、酸化リン酸化能亢進、抗がん剤耐性の増強など、癌幹細胞様性質を可逆的に獲得することを見出した (図5)。一方でミトコンドリアリボソームの機能を阻害し、結果としてミトコンドリア内翻訳を阻害することが知られているドキシサイクリンは子の癌幹細胞様に変化した細胞に強くアポトーシスを誘導するが、もとの細胞株にアポトーシスを誘導しなかった。癌幹細胞様の細胞にドキシサイクリンがアポトーシスを引き起こすメカニズムはドキシサイクリンによるミトコンドリア翻訳障害が mtUPR を引き起こし、それが ER ストレスから AT4 産生増加を引き起こし、p53 の活性化によるアポトーシスを誘導した結果であった (Matsumoto et al. Oncogenesis, 2017)。

このことは抗がん剤とドキシサイクリンのようなミトコンドリアストレスを引き起こす薬剤の組み合わせによって癌幹細胞化していない癌細胞と癌幹細胞化した細胞の両者を標的とすることが出来、がん薬剤治療の効果を向上させる可能性を示唆している。

(iii) 心筋特異的 p32KO と心不全

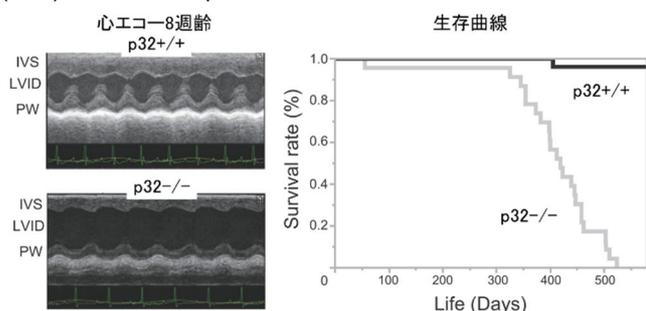


図6 心筋特異的p32KOマウスは拡張性心筋症を起こし、心不全で早期死亡

アが蓄積しオートファジーの低下が観察され、心不全への進行へのオートファジー機能不全の関与が示唆された。また、AMPK のリン酸化亢進と、4EBP1 と S6K のリン酸化が低下していたことから、mTOR 経路の障害とオートファジー機能不全や心不全との関連が示唆された。メタボローム解析の結果尿素サイクルの機能低下が示され、尿素サイクル反応が心筋症の増悪に関係する可能性が初めて示された。

さらに、メタボローム解析は NAD⁺の低下も示し、NAD⁺前駆体である NMN を p32^{-/-}株の細胞培養液に加えると、オートファジーが改善された。このことは NAD⁺が関与するエネルギー代謝異常が心不全治療介入創薬の標的となる可能性を示唆している (投稿中)。

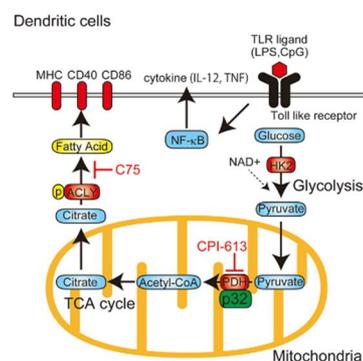


図4 p32はPDHと結合し抗原提示能活性化

心筋特異的 p32KO は生後 8 週後には拡張性心筋症を示し、心不全により 12 か月後から死に始め、平均寿命は 14 か月であった (図6) (Saito et al. Cardiovascular Res, 2017)。早期に拡張性心筋症を示すにも拘らず、心不全の進行がかなり後にならないと見られないのは、mtUPR が ISR を介して GDF15 の産生を増加させたことが寄与している可能性が考えられた。p32KO 心筋では異常形態ミトコンドリアが蓄積しオートファジーの低下が観察され、心不全への進行へのオートファジー機能不全の関与が示唆された。また、AMPK のリン酸化亢進と、4EBP1 と S6K のリン酸化が低下していたことから、mTOR 経路の障害とオートファジー機能不全や心不全との関連が示唆された。メタボローム解析の結果尿素サイクルの機能低下が示され、尿素サイクル反応が心筋症の増悪に関係する可能性が初めて示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Chong, Y., Matsumoto, S., Kang, D., Ikematsu, H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Consecutive influenza surveillance of neuraminidase mutations and neuraminidase inhibitor resistance in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Influenza Other Respir Viruses	6. 最初と最後の頁 115-122
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/irv.12624	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 Komorita, Y., Iwase, M., Fujii, H., Ohkuma, T., Ide, H., Jodai-Kitamura, T., Sumi, A., Yoshinari, M., Nakamura, U., Kang, D., Kitazono, T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Impact of Body Weight Loss From Maximum Weight on Fragility Bone Fractures in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Care	6. 最初と最後の頁 1061-1067
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2337/dc17-2004	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 Okuzono, S., Ishimura, M., Kanno, S., Sonoda, M., Kaku, N., Motomura, Y., Nishio, H., Oba, U., Hanada, M., Fukushi, J. I., Urata, M., Kang, D., Takada, H., Ohga, S.	4. 巻 17
2. 論文標題 Streptococcus pyogenes-purpura fulminans as an invasive form of group A streptococcal infection,	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ann Clin Microbiol Antimicrob	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12941-018-0282-9	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 Uehara, E., Nakao, H., Tsumura, Y., Nakadate, H., Amari, S., Fujinaga, H., Tsutsumi, Y., Kang, D., Ohga, S., Ishiguro, A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Slow Elevation in Protein C Activity without a PROC Mutation in a Neonate with Intracranial Hemorrhage	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 AJP Rep	6. 最初と最後の頁 e68-e70
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0038-1639614	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 Gotoh, K., Morisaki, T., Setoyama, D., Sasaki, K., Yagi, M., Igami, K., Mizuguchi, S., Uchiimi, T., Fukui, Y., Kang, D.	4. 巻 25
2. 論文標題 Mitochondrial p32/C1qbp Is a Critical Regulator of Dendritic Cell Metabolism and Maturation,	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2018.10.057	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 Kuвано, N., Kato, T. A., Setoyama, D., Sato-Kasai, M., Shimokawa, N., Hayakawa, K., Ohgidani, M., Sagata, N., Kubo, H., Kishimoto, J., Kang, D., Kanba, S.	4. 巻 231
2. 論文標題 Tryptophan-kynurenine and lipid related metabolites as blood biomarkers for first-episode drug-naive patients with major depressive disorder: An exploratory pilot case-control study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Affect. Disord.	6. 最初と最後の頁 74-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2018.01.014	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 Matsuda, S., Yasukawa, T., Sakaguchi, Y., Ichiyanagi, K., Unoki, M., Gotoh, K., Fukuda, K., Sasaki, H., Suzuki, T., Kang, D.	4. 巻 8
2. 論文標題 「Accurate estimation of 5-methylcytosine in mammalian mitochondrial DNA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 5801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-24251-z	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, H., Ohgidani, M., Kuвано, N., Chretien, F., Lorin de la Grandmaison, G., Onaya, M., Tominaga, I., Setoyama, D., Kang, D., Mimura, M., Kanba, S. and Kato, T.A.	4. 巻 13
2. 論文標題 Suicide and Microglia: Recent Findings and Future Perspectives Based on Human Studies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Cell Neurosci,	6. 最初と最後の頁 31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2019.00031	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 Matsumoto, S., Chong, Y., Kang, D. and Ikematsu, H	4. 巻 25
2. 論文標題 High genetic stability in MDCK-SIAT1 passaged human influenza viruses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 222-224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2018.08.012	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 chiyama, M., Inoue, H., Ochiai, M., Ishimura, M., Shiraishi, A., Fujiyoshi, J., Yamashita, H., Sato, K., Matsumoto, S., Hotta, T., Uchiumi, T., Kang, D. and Ohga,	4. 巻 39
2. 論文標題 Diagnostic challenge of the newborn patients with heritable protein C deficiency.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Perinatol	6. 最初と最後の頁 212-219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41372-018-0262-0	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 Uehara E, Nakao H, Tsumura Y, Nakadate H, Amari S, Fujinaga H, Tsutsumi Y, Kang D, Ohga S, Ishiguro A.	4. 巻 8
2. 論文標題 Slow Elevation in Protein C Activity without a PROC Mutation in a Neonate with Intracranial Hemorrhage.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 AJP Rep.	6. 最初と最後の頁 e68-e70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0038-1639614	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 Matsuda S, Yasukawa T, Sakaguchi Y, Ichyanagi K, Unoki M, Gotoh K, Fukuda K, Sasaki H, Suzuki T, Kang D.	4. 巻 11
2. 論文標題 Accurate estimation of 5-methylcytosine in mammalian mitochondrial DNA.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	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/s41598-018-24251-z	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 Komorita Y, Iwase M, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Jodai-Kitamura T, Sumi A, Yoshinari M, Nakamura U, Kang D, Kitazono T.	4. 巻 41
2. 論文標題 Impact of Body Weight Loss From Maximum Weight on Fragility Bone Fractures in Japanese Patients With Type 2 Diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Care.	6. 最初と最後の頁 1061-1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/dc17-2004	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 Kuwano Nobuki, Kato Takahiro A., Setoyama Daiki, Sato-Kasai Mina, Shimokawa Norihiro, Hayakawa Kohei, Ohgidani Masahiro, Sagata Noriaki, Kubo Hiroaki, Kishimoto Junji, Kang Dongchon, Kanba Shigenob	4. 巻 231
2. 論文標題 Tryptophan-kynurenine and lipid related metabolites as blood biomarkers for first-episode drug-naïve patients with major depressive disorder: An exploratory pilot case-control study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 74 ~ 82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2018.01.014	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 Mezuki Satomi, Fukuda Kenji, Matsushita Tomonaga, Fukushima Yoshihisa, Matsuo Ryu, Goto Yu-ichi, Yasukawa Takehiro, Uchiumi Takeshi, Kang Dongchon, Kitazono Takanari, Ago Tetsuro	4. 巻 17
2. 論文標題 Isolated and repeated stroke-like episodes in a middle-aged man with a mitochondrial ND3 T10158C mutation: a case report	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Neurology	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) 10.1186/s12883-017-1001-4	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 Matsumoto Takashi, Uchiumi Takeshi, Monji Keisuke, Yagi Mikako, Setoyama Daiki, Amamoto Rie, Matsushima Yuichi, Shiota Masaki, Eto Masatoshi, Kang Dongchon	4. 巻 6
2. 論文標題 Doxycycline induces apoptosis via ER stress selectively to cells with a cancer stem cell-like properties: importance of stem cell plasticity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncogenesis	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/s41389-017-0009-3	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 Yagi Mikako, Uchiomi Takeshi, Sagata Noriaki, Setoyama Daiki, Amamoto Rie, Matsushima Yuichi, Kang Dongchon	4. 巻 7
2. 論文標題 Neural-specific deletion of mitochondrial p32/C1qbp leads to leukoencephalopathy due to undifferentiated oligodendrocyte and axon degeneration	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-017-15414-5	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 Fakruddin Md., Wei Fan Yan, Emura Shohei, Matsuda Shigeru, Yasukawa Takehiro, Kang Dongchon, Tomizawa Kazuhito	4. 巻 45
2. 論文標題 Cdk5rap1-mediated 2-methylthio-N6-isopentenyladenosine modification is absent from nuclear-derived RNA species	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 11954 ~ 11961
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx819	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 Feichtinger RG, Olshovskiy M, Kishita Y, Garone C, Kremer LS, Yagi M, Uchiomi T, et al.	4. 巻 101
2. 論文標題 Biallelic C1QBP Mutations Cause Severe Neonatal-, Childhood-, or Later-Onset Cardiomyopathy Associated with Combined Respiratory-Chain Deficiencies	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The American Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 525 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajhg.2017.08.015	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 Matsushima Yuichi, Hirofuji Yuta, Aihara Masamune, Yue Song, Uchiomi Takeshi, Kaguni Laurie S., Kang Dongchon	4. 巻 7
2. 論文標題 Drosophila protease ClpXP specifically degrades DmLRPPRC1 controlling mitochondrial mRNA and translation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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/s41598-017-08088-6	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 Komorita Yuji, Iwase Masanori, Fujii Hiroki, Ohkuma Toshiaki, Ide Hitoshi, Jodai-Kitamura Tamaki, Sumi Akiko, Yoshinari Masahito, Nakamura Udai, Kang Dongchon, Kitazono Takanari	4. 巻 60
2. 論文標題 Serum adiponectin predicts fracture risk in individuals with type 2 diabetes: the Fukuoka Diabetes Registry	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetologia	6. 最初と最後の頁 1922 ~ 1930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00125-017-4369-1	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 Sasaki Katsuhiko, Gotoh Kazuhito, Miake Sho, Setoyama Daiki, Yagi Mikako, Igami Ko, Uchiyama Takeshi, Kang Dongchon	4. 巻 20
2. 論文標題 p32 is Required for Appropriate Interleukin-6 Production Upon LPS Stimulation and Protects Mice from Endotoxin Shock	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 EBioMedicine	6. 最初と最後の頁 161 ~ 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2017.05.018	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 Saito Toshiro, Uchiyama Takeshi, Yagi Mikako, Amamoto Rie, Setoyama Daiki, Matsushima Yuichi, Kang Dongchon	4. 巻 113
2. 論文標題 Cardiomyocyte-specific loss of mitochondrial p32/C1qbp causes cardiomyopathy and activates stress responses	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvx095	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 Tajiri Hirotsugu, Urano Takehito, and et al.	4. 巻 19
2. 論文標題 Targeting Ras-Driven Cancer Cell Survival and Invasion through Selective Inhibition of DOCK1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 969 ~ 980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.04.016	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 Inoue Hirofumi, Terachi Shin-ichi, Uchiyama Takeshi, Sato Tetsuji, Urata Michiyo, Ishimura Masataka, Koga Yui, Hotta Taeko, Hara Toshiro, Kang Dongchon, Ohga Shouichi	4. 巻 64
2. 論文標題 The clinical presentation and genotype of protein C deficiency with double mutations of the protein C gene	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	6. 最初と最後の頁 e26404 ~ e26404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.26404	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 Mitsumoto-Kaseida Fujiko, Murata Masayuki, Toyoda Kazuhiro, Morokuma Yuiko, Kiyosuke Makiko, Kang Dongchon, Furusyo Norihiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Clinical and pathogenic features of SCCmec type II and IV methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Infect Chemother.	6. 最初と最後の頁 90 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2016.11.001	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 Uchiyama T, Kang D	4. 巻 22
2. 論文標題 Mitochondrial nucleic acid binding proteins associated with diseases.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Front Biosci	6. 最初と最後の頁 168-179
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 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13件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Kang, D
2. 発表標題 Biomarkers for Depression
3. 学会等名 Shanghai International Forum of Laboratory Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kang, D.
2. 発表標題 Mitochondrial metabolism and immune response in p32-/- cell
3. 学会等名 The 19th Congress of PENZA(Parenteral and Enteral Nutrition Society of Asia) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kang, D
2. 発表標題 Two nationwide reference interval studies conducted in Japan by direct and indirect methods
3. 学会等名 International Federation of Clinical Chemistry General Conference(IFCC) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 康 東天
2. 発表標題 日本の臨床検査医の未来 臨床検査の国際化：アジアとの連携
3. 学会等名 第28回臨床検査専門医会 春季大会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kang, D
2. 発表標題 Mitochondria in Innate & adaptive immune responses:roles of p32/C1QBP
3. 学会等名 Symposium Interactions Dream : Inje University, Busan、
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 康 東天
2. 発表標題 ミトコンドリアの基礎と疾患
3. 学会等名 小児内分泌勉強会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 康 東天
2. 発表標題 臨床検査専門医のコアアイデンティティ
3. 学会等名 第27回臨床検査専門医会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 康 東天
2. 発表標題 共用基準範囲とJLAC検査項目コードの現在と未来
3. 学会等名 第7回静岡県医学検査学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Dongchon Kang
2. 発表標題 Mitochondrial p32 is critical for OXPHOS and TLR-mediated innate immunity
3. 学会等名 International RFBR workshop 2017（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 康 東天
2. 発表標題 ミトコンドリア代謝と病態
3. 学会等名 第57回日本臨床化学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 康 東天
2. 発表標題 臨床検査ビッグデータの整備と活用
3. 学会等名 第64回日本臨床検査医学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Dongchon Kang
2. 発表標題 Biomarkers for Assessment of the Severity of Depression
3. 学会等名 The 3rd Shanghai International Forum of Laboratory Medicine（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dongchon Kang
2. 発表標題 Mitochondrial metabolism and immune response in p32 deficient cells
3. 学会等名 The 19th Congress of Parenteral and Enteral Nutrition Society of Asia（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

九州大学大学院医学研究院 臨床検査医学
<http://www.cclm2.med.kyushu-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
研究分担者	内海 健 (Uchiumi Takeshi) (80253798)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
連携研究者	松島 雄一 (Matsushima Yuichi) (20571342)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	
連携研究者	安川 武宏 (Yasukawa Takehiro) (90646720)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	
連携研究者	瀬戸山 大樹 (Setoyama Daiki) (30550850)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
連携研究者	後藤 和人 (Gotoh Kazuhito) (50711214)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	