

令和 3 年 4 月 25 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02618

研究課題名（和文）エピゲノム因子による核小体 - ミトコンドリアのネットワーク機構の解明

研究課題名（英文）Analysis of nucleolus-mitochondria network regulated by epigenetic factors

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）：細胞内の核小体とミトコンドリアの連動性に着目し、新規のエピゲノム機構を明らかにすることを目的とした。siRNAライブラリーを用いて、核小体とミトコンドリアの構造・機能に関わる15分子を見出し、その解析を実施した。NSD2/WHSC1/MMSETメチル化酵素が細胞老化を防御して、細胞周期を促進する遺伝子群の発現を維持する役割を見出した。また、代謝とエピゲノムの観点から細胞老化の表現型に多様性があることを提唱した。LSD1/KDM1A脱メチル化酵素が骨格筋分化において、またLSD2/KDM1Bが褐色脂肪細胞・ベージュ細胞の分化において、エピゲノムとミトコンドリアを連動させることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

細胞の代謝の恒常性には、エネルギー（ATP）の合成と消費のバランスが重要である。その大半は、細胞質側のミトコンドリアでATPが合成され、核側の核小体によるリボソーム形成とタンパク質合成でATPが消費されている。このバランスを制御する機序については不明な点が多い。核小体とミトコンドリアの連動性に着目し、新規のエピゲノム制御機構を明らかにすることを目指した。核小体 - ミトコンドリアのネットワークの基軸解明に迫り、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）：This study focuses on investigating novel epigenomic mechanisms which functionally link between nucleolus and mitochondria. Using specific siRNAs libraries, we found about 15 epigenetic factors that are involved in structure and function of nucleolus and mitochondria, and identified their target genes by RNA-seq and ChIP-seq. NSD2/WHSC1/MMSET methylase maintains growth-promoting gene activities to protect cellular senescence. In addition, we proposed the phenotypic variation in cellular senescence condition in fibroblasts. Further, LSD1/KDM1A and LSD2/KDM1B demethylases, nuclear enzymes that utilize the flavin adenosine dinucleotide as a cofactor, regulated energy metabolism in myocyte and adipocyte differentiation, respectively. Our findings indicate that these epigenetic factors have an essential role in controlling nucleolus and mitochondria metabolism.

研究分野：医化学関連

キーワード：エピゲノム 核小体 ミトコンドリア 遺伝子 クロマチン 代謝

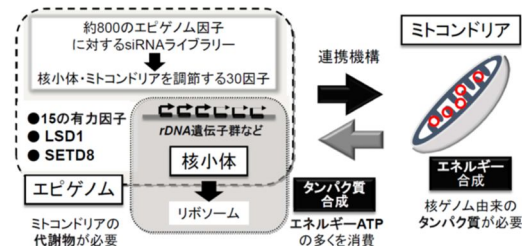
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

細胞のエネルギー代謝恒常性には、多様な環境下におけるエネルギー (ATP) の合成と消費のバランスが重要である。その大半は、細胞質側のミトコンドリアで ATP が合成され、核側の核小体によるリボソーム形成とタンパク質合成で ATP が消費されている。このバランスを制御する機序については不明な点が多いが、これらに関わる遺伝子発現がエピゲノム(修飾されたゲノム)によって協調的に調節されている可能性が考えられる。これまでに約 800 のエピゲノム因子に対する siRNA ライブラリーを用いて、核小体またはミトコンドリアに関わる約 30 因子を同定したところ、その単独阻害で核小体とミトコンドリアの構造・機能が同時に変化することから、エピゲノムを介して核小体とミトコンドリアが連動する未知の仕組みがあると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、核小体とミトコンドリアの連動性に着目し、新規のエピゲノム制御機構を明らかにすることを目的とした。具体的には、核小体とミトコンドリアを機能的に連結するエピゲノム因子を明らかにし、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ことを全体構想とした。その出口として、エネルギー代謝のアンバランスによる病態関連性の本理解につなげる。核小体-ミトコンドリアのネットワークの基軸解明に迫り、生理と病態への関わりを明らかにする、世界に先駆けた基盤研究を目指した。



3. 研究の方法

(1) 培養細胞株とマウス個体における核小体・ミトコンドリアに関わるエピゲノム因子の発現状況 [1] NSD2, LSD1, LSD2 などの発現と機能解析: ヒト線維芽細胞 IMR90 の老化系(複製後および Ras 誘導性) マウス筋芽細胞 C2C12 の分化系、マウス褐色脂肪前駆細胞 HB2 の分化系、M6 赤白血病細胞 HEL 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] 核小体・ミトコンドリアに関わるエピゲノム因子の細胞分化・老化における発現解析: 本研究で着目した因子群について、同様の手順で解析を進めた。

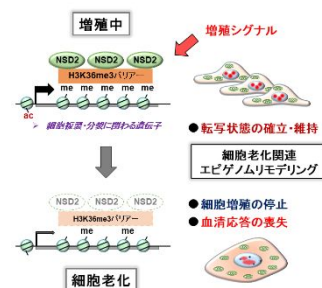
(2) 特異的な阻害による細胞分化・老化に及ぼす効果とその機序 [1] RNA 干渉法、化合物による阻害効果: 上記の因子を特異的にノックダウンできる siRNA(または shRNA 発現ベクター)を用いて、ノックダウン効果は、リアルタイム RT-PCR 法とウエスタンブロット法で検討した。化合物は、細胞培養液中に適当量を投与した。阻害時に顕著な細胞毒性がないことを確認し、細胞分化・老化の表現型(分化マーカー、代謝マーカー、INK4/ARF 等の老化マーカー)の発現、酸性β-ガラクトシダーゼ染色、クロマチン形成と細胞形態、細胞増殖を調べた。

(3) エピゲノム因子の標的遺伝子の転写調節とクロマチンの制御 [1] 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、Gene Set Enrichment Analysis 等のパスウェイ解析により、標的遺伝子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/LSD2 (H3K4me1/me2/me3)、NSD2 (H3K36me3) 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] 標的とする代謝機能遺伝子の解析: 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、代謝関連因子の発現状況を発現マイクロアレイ法、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] エネルギー代謝経路の機能的な解析: 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) 個体レベルの細胞分化・老化とエネルギー代謝の解析 [1] 野生型および KO マウスにおける分化・代謝関連遺伝子の解析: C57B/6J マウスの老若期および特異的な LSD2-KO マウスにおいて、代謝組織で関連因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。

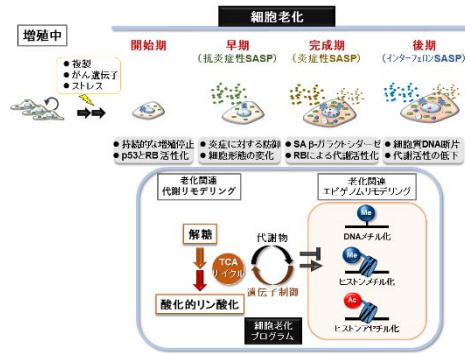


4. 研究成果

(1) ヒストン H3K36メチル化酵素 NSD2/WHSC1/MMSET

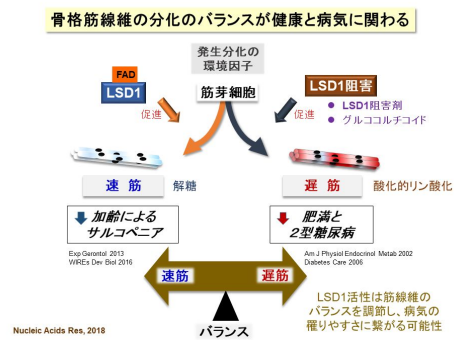
が細胞老化の防止を担って、細胞周期を促進する遺伝子群の発現を維持し、エピゲノム・代謝のリモデリングにおける役割を見出した (Aging Cell, 2020)。NSD2/WHSC1/MMSETを単独阻害すると、細胞老化が誘導されることが分かった。NSD2によるヒストンのメチル化 (H3K36me3バリアー) が細胞増殖に関わる遺伝子の働きを促進していた。老化細胞では、NSD2が低下するため、エピゲノムと遺伝子発現の変化がおこり、細胞増殖と血清応答は失われた (図)。

さらに、現在までの知見をまとめて、細胞老化の状態にエピゲノムと代謝の多様性があることを提唱した (Trends Cell Biol, 2020) (図)。



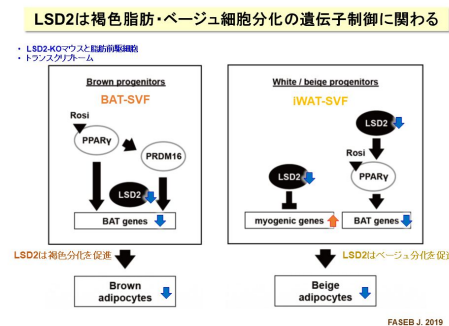
(2) フラビン依存性のリジン特異的脱メチル化酵素である LSD1 と LSD2 は、主にヒストン H3 の 4 番目のリジン (H3K4) の脱メチル化によって遺伝子発現を制御する。LSD1 は多くの細胞系譜において分化制御因子として重要な役割を果たす。

骨格筋細胞で LSD1 が代謝型と連結する筋線維型 (速筋・遅筋) のバランスを調節することを見出した (Nucleic Acids Res., 2018; Trends Endocrinol. Metab, 2019)。興味深いことに、グルココルチコイド経路で Jade2 コビキチンリガーゼが誘導されて、LSD1 タンパク質が分解されてその機能が抑制された。環境刺激に応じて LSD1 の発現とその活性 (H3K4 の脱メチル化) が代謝型分化のバランスを規定することが示唆された (図)。



(3) 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/EBPα) 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, in press)。

(4) 哺乳類の脂肪組織には、エネルギー貯蔵に働く白色脂肪組織 (WAT) と熱産生でエネルギー消費に働く褐色脂肪組織 (BAT) があり、それぞれ系譜の異なる脂肪細胞がその機能を担っている。また、WATの中でBAT様の熱産生能を示すベージュ細胞が存在するが、これらの熱産生脂肪細胞の系譜制御の仕組みについては不明な点が多い。マウス褐色脂肪前駆細胞株 (HB2) と Lsd2 欠損マウスの鼠径部 WAT および肩甲骨間 BAT から分離した間質血管細胞分画を用いて、LSD2 が褐色脂肪細胞・ベージュ細胞の分化において、エピゲノムとミトコンドリアを連動させる新たな因子であることを報告した (FASEB J, 2019) (図)。



本研究では、核小体・ミトコンドリアを結びつける制御因子に着目し、細胞制御に果たす役割、標的遺伝子の転写調節とクロマチンの制御、エネルギー代謝調節との関連性を明確にした。細胞分化、細胞老化の機序解明と制御法への応用を目指した可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 M. Nakao, K. Anan, H. Araki, and S. Hino.	4. 巻 30
2. 論文標題 Distinct roles of NAD ⁺ -Sirt1 and FAD-LSD1 pathways in metabolic response and tissue development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Trends Endocrinol. Metab.	6. 最初と最後の頁 409-412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tem.2019.04.010	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 R. Takase, S. Hino, K. Nagaoka, K. Anan, K. Kohrogi, H. Araki, Y. Hino, A. Sakamoto, T. B. Nicholson, T. Chen and M. Nakao.	4. 巻 33
2. 論文標題 Lysine-specific demethylase-2 is distinctively involved in brown and beige adipogenic differentiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB J.	6. 最初と最後の頁 5300-5311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201801422RR	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 M.O. Abdalla, T. Yamamoto, K. Maehara, J. Nogami, Y. Ohkawa, H. Miura, R. Poonperm, I. Hiratani, H. Nakayama, M. Nakao, and N. Saitoh.	4. 巻 10
2. 論文標題 The Eleanor ncRNAs activate the topological domain of the ESR1 locus to balance against apoptosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 3778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-11378-4	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 該当する
1. 著者名 Y. Yasuda, K. Tokunaga, T. Koga, C. Sakamoto, I.G. Goldberg, N. Saitoh, and M. Nakao.	4. 巻 9
2. 論文標題 Computational analysis of morphological and molecular features in gastric cancer tissues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 2223-2234
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2885	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 T. Horii, S. Morita, S. Hino, M. Kimura, Y. Hino, H. Kogo, M. Nakao, and I. Hatada.	4. 巻 21
2. 論文標題 Successful generation of epigenetic disease model mice by targeted demethylation of the epigenome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genome Biol.	6. 最初と最後の頁 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13059-020-01991-8	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 Acebedo Alvin R., Suzuki Kentaro, Hino Shinjiro, Alcantara Mellissa C., Sato Yuki, Haga Hisashi, Matsumoto Ken-ichi, Nakao Mitsuyoshi, Shimamura Kenji, Takeo Toru, Nakagata Naomi, Miyagawa Shinichi, Nishinakamura Ryuichi, Adelstein Robert S., Yamada Gen	4. 巻 2
2. 論文標題 Mesenchymal actomyosin contractility is required for androgen-driven urethral masculinization in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-019-0336-3	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 該当する

1. 著者名 T. Yamamoto, C. Sakamoto, H. Tachiwana, M. Kumabe, T. Matsui, T. Yamashita, M. Shinagawa, K. Ochiai, N. Saitoh, and M. Nakao.	4. 巻 8
2. 論文標題 Endocrine therapy-resistant breast cancer model cells are inhibited by soybean glyceollin I through Eleanor non-coding RNA	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 15202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-33227-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 M. Nakao, S. Fujiwara, and H. Iwase.	4. 巻 4
2. 論文標題 Cancer navigation strategy for endocrine therapy-resistant breast tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Trends Cancer	6. 最初と最後の頁 404-407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trecan.2018.04.005	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 K. Anan, S. Hino, N. Shimizu, A. Sakamoto, K. Nagaoka, R. Takase, K. Kohrogi, H. Araki, Y. Hino, S. Usuki, S. Oki, H. Tanaka, K. Nakamura, F. Endo, and M. Nakao.	4. 巻 46
2. 論文標題 LSD1 mediates metabolic reprogramming by glucocorticoids during myogenic differentiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Res.	6. 最初と最後の頁 5441-5454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gky234	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 T. Kimura, K. Hino, T. Kono, A. Takano, N. Nitta, N. Ushio, S. Hino, R. Takase, M. Kudo, Y. Daigo, W. Morita, M. Nakao, M. Nakatsukasa, T. Tamagawa, and J. Udagawa.	4. 巻 260
2. 論文標題 Maternal undernutrition during early pregnancy in rats inhibits postnatal growth of hindlimb bones in the offspring by alteration of chondrogenesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gen. Comp. Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 58-66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygcen.2017.12.008	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 Tanaka Hiroshi, Igata Tomoka, Etoh Kan, Koga Tomoaki, Takebayashi Shin ichiro, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 The NSD2/WHSC1/MMSET methyltransferase prevents cellular senescence associated epigenomic remodeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e13173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/accel.13173	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 Nakao Mitsuyoshi, Tanaka Hiroshi, Koga Tomoaki	4. 巻 30
2. 論文標題 Cellular Senescence Variation by Metabolic and Epigenomic Remodeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 919 ~ 922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tcb.2020.08.009	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 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 2020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

[学会発表] 計17件 (うち招待講演 16件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 栄養環境に応答するエピゲノム機構と表現型制御
3. 学会等名 第34回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒木裕貴、日野信次朗、阿南浩太郎、興相健作、高瀬隆太、中尾光善
2. 発表標題 LSD1による環境応答性エピゲノムは骨格筋線維型と代謝型の可塑性に関わる
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (ワークショップ: 外部環境要因によるエピゲノム機構の破綻とその制御戦略) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Hino, K. Anan, H. Araki, K. Kohrogi, R. Takase, and M. Nakao
2. 発表標題 Flavin-dependent histone demethylases link nutrient sensing to metabolic adaptation
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (ワークショップ: Molecular mechanism of various nutrients causing biological reaction) (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 エピゲノム機構による表現型制御
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第64回大会（シンポジウム：エピゲノムの揺らぎと疾患）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Hino, K. Kohroggi, K. Anan, H. Araki, and M. Nakao
2. 発表標題 LSD1 inhibition compromises subtype-specific metabolism and sensitizes to iron deprivation in acute myeloid leukemia
3. 学会等名 Nature Conference on Cellular Metabolism（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿南浩太郎、日野信次朗、高瀬隆太、興相健作、荒木裕貴、中尾光善
2. 発表標題 内分泌因子によるエピゲノム制御を介した骨格筋細胞の代謝リプログラミング
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（ワークショップ：ユビキチンonクロマチン）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿南浩太郎、田中宏、井形朋香、荒木裕貴、日野信次朗、中尾光善
2. 発表標題 エピゲノム因子によるミトコンドリア機能と細胞制御
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会（ワークショップ：筋ミトコンドリア研究の新展開）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 エピジェネティクスゲノミクス研究における最近の進歩
3. 学会等名 第19回日本分子脳神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. Nakao
2. 発表標題 The role of LSD1 family proteins in energy metabolism and pathophysiology
3. 学会等名 International Symposium on Epigenome 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 エピゲノム因子による細胞老化と病態の分子基盤
3. 学会等名 第29回フォーラム・イン・ドージン（細胞と個体の老化生物学-科学は不老長寿に迫れるか）（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. Nakao
2. 発表標題 Cancer navigation strategy in endocrine therapy-resistant breast cancer
3. 学会等名 The 34th International Kumamoto Medical Bioscience Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 エピゲノムからDOHaD説を科学する
3. 学会等名 第17回生殖バイオロジー東京シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 エネルギー代謝とその病態に関わるエピゲノム記憶
3. 学会等名 The 5th Diabetes Research Innovation Symposium 2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. Nakao
2. 発表標題 Epigenetic remodeling of energy metabolism and cancer
3. 学会等名 Special Seminar in Khon Kaen University（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 あなたと私はどうして違う？ 体質と遺伝子のサイエンス
3. 学会等名 日本臨床栄養協会レベルアップセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018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8回日本骨格筋生物学研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古賀友紹、洪性賢、井形朋香、衛藤貫、日野信次朗、中尾光善
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素KDM7Aによるマクロファージの極性化制御機構
3. 学会等名 第14回日本エピジェネティクス研究会年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 中尾光善	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 301
3. 書名 早産児, 低出生体重児の成長と発達のみかた - 出生からAYA世代まで -	

1. 著者名 阿南浩太郎、中尾光善	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカル・ドゥ	5. 総ページ数 304
3. 書名 遺伝子医学MOOK別冊（最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング）	

1. 著者名 中尾光善	4. 発行年 2018年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 192
3. 書名 環境とエピゲノム からだは環境によって変わるのか？	

1. 著者名 藤原沙織、中尾光善	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 199
3. 書名 実験医学別冊（がん不均一性を理解し、治療抵抗性に挑む がんはなぜ進化するのか？再発するのか？）	

1. 著者名 中尾光善	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 印刷中
3. 書名 早産児,低出生体重児の成長と発達のみかた - 出生からAYA世代まで -	

1. 著者名 阿南浩太郎、中尾光善	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカル・ドゥ	5. 総ページ数 印刷中
3. 書名 遺伝子医学MOOK別冊（最新遺伝医学研究と遺伝カウンセリング）	

1. 著者名 阿南浩太郎、日野信次郎、中尾光善	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本生化学会	5. 総ページ数 印刷中
3. 書名 生化学	

1. 著者名 日野信次郎、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）	

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 浮遊性細胞のリアルタイム測定トレイと測定装置、ならびにそれを用いた測定方法	発明者 中尾光善；日野信次郎；興梠健作；岩佐卓哉；熊谷 聡士	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-178967	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 グリセオリン I の作用機序とその利用	発明者 山本達郎；立齋藤典子；中尾光善；松井利郎；井手剛；落合	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-192177	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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			
ドイツ	Cologne大学			
英国	Leicester大学	Imperial College, London	Cambridge大学	
米国	国立衛生学研究所NIH	Texas大学		
タイ	Khon Kaen大学			
スイス	Novartis Pharma AG			