

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16H04723

研究課題名(和文)水酸化オミクス解析を駆使した低酸素応答による代謝制御機構の全貌解明

研究課題名(英文)Elucidation of the regulatory mechanism of metabolism in response to hypoxia by hydroxylation omics analysis

研究代表者

南嶋 洋司 (Minamishima, Yoji Andrew)

群馬大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20593966

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々の身体の細胞内には酸素添加酵素(oxygenase)が多数存在する。それぞれ酸素に対するKm値にこそ差はあるものの、酸素濃度が低下するとこれら酸素添加酵素の活性は低下する。そのなかでも低酸素による活性の低下が良く研究されている水酸化酵素に着目し、細胞内の水酸化状態を定量することにより低酸素応答そのものを定量・評価・把握する、すなわち「ヒドロキシオームの解析」を本研究の目標とした。質量分析器を駆使したメタボローム・プロテオーム・リポドーム解析により、細胞内の低酸素応答そのものの客観的定量・定性を可能とする「低酸素マーカー」分子を同定することが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者らの細胞内の水酸化反応に現れるような低酸素応答に関する基礎研究の成果が、ついにヒトの病気の治療へと応用され、代表的な低酸素センサーであるプロリン水酸化酵素PHDの阻害薬(HIF-PH阻害薬)が腎性貧血の治療薬として2019年に承認された。

これにより、従来のエリスロポエチン製剤不応性の腎性貧血患者の貧血に伴う心血管合併症などのリスクの軽減だけでなく、腎性貧血の早期治療による腎保護及び透析導入回避などが期待されるようになった。このように、本研究で示すように低酸素に対する応答反応の一環としての細胞内の水酸化反応の全貌を掌握することの科学的面白さや医学的な重要性が広く認められることとなった。

研究成果の概要(英文)：In our body, there are many oxygenase enzymes in the cells. Although their Km values for oxygen differ, the activity of these oxygenases decreases by hypoxia. In this study, we focused on hydroxylase, whose activity has been well studied by hypoxia, and aimed to quantify, evaluate, and understand the hypoxic response itself by quantifying the hydroxylation state in cells, i.e., "hydroxyome analysis". Through metabolome, proteome, and lipidome analysis using mass spectrometry, we were able to identify "hypoxia marker" molecules that enable us to objectively quantify and qualify the hypoxic response itself in cells.

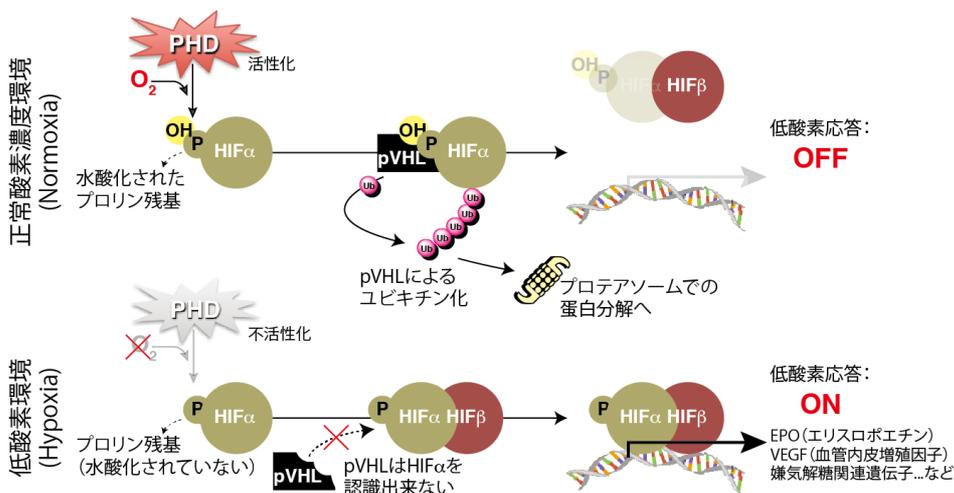
研究分野：低酸素、代謝、細胞老化

キーワード：低酸素 水酸化 プロリン HIF PHD HIF-PH 阻害薬 代謝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

利用出来る酸素が少ない環境(低酸素環境)に直面したときの生体の防御反応(低酸素応答)は、(頸動脈小体における呼吸調節や、肺・脳における血管の拡張/収縮のような秒単位・分単位での応答反応を除くと)主に転写因子 HIF によって制御されているが、その HIF も自身の α -サブユニット(HIF α)の特定のプロリン残基がプロリン水酸化酵素 PHD によって水酸化されることで蛋白分解へと導かれる。すなわち、HIF を介した低酸素応答はプロリン残基の水酸化によって制御されていると言える【図1】。



【図1】 HIF 依存的な低酸素応答の制御メカニズムの概略。この、HIF を介した低酸素応答は、PHD による HIF α のプロリン残基の水酸化状態によって制御されていることがわかる。

申請者は自ら作製した PHD1~3 のノックアウトマウスを用いて、低酸素センサー PHD (PHD1~3) による低酸素応答制御メカニズムの *in vivo* レベルでの全貌解明を試みる研究を展開しており、現在までに、PHD2 を阻害して慢性的に低酸素応答を活性化するとマウスは多血症 (Blood 2008) や拡張型心筋症に酷似した心不全 (MCB 2009, Circulation 2010) に陥ること、また、PHD1~3 の 3 つの酵素の活性を阻害することで成体の肝細胞にエリスロポエチンを産生させることが可能であり、それが腎性貧血の治療に応用出来ること (Science 2010) などを報告してきた (研究開始時点で臨床治験中)。また、肝臓において PHD2 を抑制して低酸素応答を活性化させると、肝臓における血中からの乳酸の取り込みおよび取り込んだ乳酸からの糖新生が活性化した結果、血中の乳酸値が低下し、乳酸アシドーシスの生存率を劇的に改善させることが出来ることを報告した (PNAS 2015)。ところが、ここで我々が報告した「肝臓において PHD2 を抑制することによる血中乳酸降下作用」は、【図2】に示すように、予想に反して HIF α にも HIF 2α にも依存しないことが遺伝学的に証明され、“HIF 非依存的”な低酸素応答が代謝制御において重要な役割を果たしていることが明らかとなった。すなわち、低酸素応答を理解するためには、今まで注目されてこなかった HIF 非依存的な低酸素応答メカニズムを理解する必要があることが判明したのである。



【図2】 肝特異的に PHD2 を破壊したマウス (PHD2 LKO) は、対照群 (Control) と比較して乳酸過剰投与後の血中乳酸値が有意に低値である。この血中乳酸低下の表現型は、PHD2 に加えて HIF 1α (PHD2/HIF 1α DLKO)、HIF 2α (PHD2/HIF 2α DLKO)、あるいは HIF 1α と HIF 2α の両者 (PHD2/HIF 1α /HIF 2α TLKO) を肝特異的に破壊したマウスにおいても消失しなかった。このことから、肝臓における乳酸クリアランス機能は、PHD2 依存性ではあるものの、HIF 非依存的であることが明らかとなった。すなわち、PHD には HIF α 以外の基質が存在し、その基質が肝臓における乳酸代謝において重要な役割を果たしていることになる。

2. 研究の目的

我々の身体の細胞内には**酸素添加酵素** (oxygenase)が多数存在する。それぞれ酸素に対する K_m 値にこそ差はあるものの、**酸素濃度が低下するとこれら酸素添加酵素の活性は低下するため、これらの酵素は“酸素濃度センサー”として機能している**と言える。代表的な低酸素センサーであるプロリン水酸化酵素 PHD(酵素学的には dioxygenase に分類される)を阻害すると、転写因子 HIF 依存的低酸素応答の活性化が観察されるが、申請者の予備実験の結果、「PHD 依存的だが **HIF 非依存的な低酸素応答**」が、細胞内エネルギー代謝制御において重要な役割を果たしていることが明らかとなった。本研究では、“HIF 依存的/非依存的を問わず**低酸素による細胞内の水酸化反応**”に焦点を合わせて、低酸素応答による代謝の制御メカニズムの全貌を解き明かすことを目標とした。

3. 研究の方法

下記の4つの実験系で、HIF 依存的/非依存的を問わず、低酸素応答の全貌を水酸化オミクス「**ヒドロキシオーム**」の定量によって理解することを本研究の目標とした。

(1) PHD2 の HIF α 以外の基質の探索

代表的な低酸素センサーである PHD2 の HIF α 以外の基質としては、TRPA1、IKK β などが知られており、PHD2 のコンセンサス配列が同定されつつある。本研究の予備実験【図2】で明らかとなった、PHD2 の HIF α 以外の基質のもつ重要な役割を追求したい。

(2) 低酸素環境下では水酸化されないが、正常酸素濃度環境下では水酸化されている蛋白の探索 (水酸化プロテオミクス)

酸素濃度依存的に水酸化されるペプチド断片を、液体クロマトグラフィー質量分析法 (LC-MS)を用いて探索する系を樹立する。

(3) 低酸素環境下では水酸化されないが、正常酸素濃度環境下では水酸化されている代謝産物の探索 (水酸化メタボロミクス)

酸素濃度依存的に水酸化される代謝産物をキャピラリー電気泳動型質量分析装置 (CE-TOF-MS)を用いて探索する系を樹立する。

(4) 低酸素環境下では水酸化されないが、正常酸素濃度環境下では水酸化されている脂質の探索 (水酸化リポドミクス)

酸素濃度依存的に水酸化される脂質を LC-MS を用いて同定する系を樹立する。

4. 研究成果

(1) PHD2 の HIF α 以外の基質の探索

生体内に存在する3つの PHD 分子のうち、PHD2 がドミナントな低酸素センサー分子である。PHD2 の HIF α 以外の基質が、細胞代謝制御のうえで重要な働きを担っている【図2】ことから、PHD2 の新規基質の探索は生化学的に非常に重要な意味を持つ。PHD2 の既知の基質の、PHD2 によって水酸化されるプロリン残基の周囲のアミノ酸配列の比較から、PHD2 には L(XY)LAP という基質認識配列が存在することがわかる【図3】。このため、下記のような方法で PHD2 の新規基質の同定を試みた。

【実験系】

- ✓ 公共データベースを用いた *in silico* 探索で L(XY)LAP 配列を持つ蛋白を、PHD2 の基質候補としてリストアップした。
- ✓ それら基質候補の、PHD2 による予想水酸化部位を含むトリプシン断片の配列情報を元にして、プロリンが水酸化されたペプチドと水酸化されていないペプチドを合成した。
- ✓ それら水酸化/非水酸化合成ペプチドをコントロールとして、野生型あるいは PHD2 欠損 MEFs (PHD2^{-/-} MEFs)から調製したペプチドを LC-MS/MS にて解析し、当該蛋白が真に PHD2 の基質であることの確認を試みた。

【結果】

- ✓ PHD2^{+/+} MEFs vs. PHD2^{-/-} MEFs を用いた実験系で当初の計画通り PHD2 の基質探索を行った。しかしながら、PHD2 の欠損を、PHD2 と酵素活性中心部位が酷似したホモログ (PHD1, PHD3)が compensation してしまい、候補分子の validation が不調であった。
- ✓ 現在入手可能な PHD 阻害剤は、PHD1~3 の全ての酵素活性を阻害してしまうため、遺伝学的ではなく薬学的に PHD2 活性を特異的に阻害する実験系は構築出来なかった。
- ✓ siRNA/shRNA を用いた実験系ではノックダウン効率が 100%になることは有り得ず、僅かに残った酵素活性が標的を水酸化してしまうことが判明した。

【現状と今後の計画】

HIF1 α _NODD	-	K	E	P	D	A	L	T	L	L	A	P	-	A	A	G	D
HIF2 α _NODD	-	E	E	P	E	E	L	A	Q	L	A	P	-	T	P	G	D
HIF1 α _CODD	D	T	D	L	D	-	L	E	M	L	A	P	Y	I	P	M	D
HIF2 α _CODD	F	S	E	L	D	-	L	E	T	L	A	P	Y	I	P	M	D
TRAPA1	-	Q	Q	P	Y	G	L	K	N	L	R	P	-	E	F	M	Q
consensus		E	P	D		L		L	A	P		P	M	D			

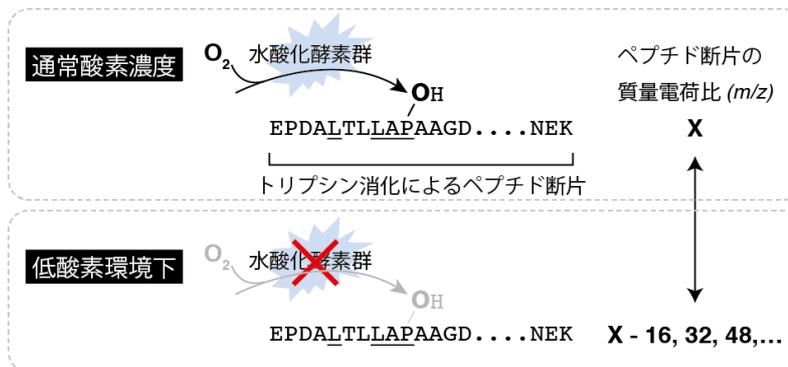
【図3】PHD2 によって水酸化されるプロリン周囲のアミノ酸配列。

- PHD2 の新規基質の探索には PHD2 以外のプロリン水酸化酵素を欠損したバックグラウンドの細胞が必要である。遺伝子破壊系としての実績が十分に高い CRISPR/Cas9 技術を用いて、HeLa 細胞において *PHD1*^{-/-}, *PHD2*^{+/+}, *PHD3*^{-/-} 細胞 (PHD2-only) および vs. *PHD1*^{-/-}, *PHD2*^{-/-}, *PHD3*^{-/-} 細胞 (PHD123-null) を作製した。
- これら PHD2-only vs. PHD123-null 細胞を比較することで研究計画の最終段階である候補分子の validation を行う。

(2) 低酸素環境下では水酸化されないが、正常酸素濃度環境下では水酸化されている蛋白の探索 (水酸化プロテオミクス)

【実験系】

正常酸素濃度下および低酸素環境下で培養した細胞からトリプシン消化ペプチド断片を調製し、プロリンやリジン残基などのように、水酸化修飾に伴い両群間で質量電荷比 m/z が水酸化修飾を受けたアミノ酸の数×16 (=酸素原子の m/z) だけ変化したペプチド【図4】を、質量分析器を用いて同定し、低酸素によって水酸化修飾が変化する蛋白、すなわち新たな低酸素センサー分子の同定を試みた。



【図4】低酸素によって水酸化修飾を受けなくなり、 m/z が16(あるいは16の倍数)だけ小さくなるペプチド断片。これを質量分析器で検出する。

【結果】

- ✓ HIF α のように水酸化を指標に蛋白分解へと導かれるような蛋白のなかには、そのペプチド断片が質量分析器の検出限界以下のものが多数存在した。
- ✓ 水酸化修飾によって変化する代謝産物・ペプチド・脂質の m/z 自体についてはコントロールペプチドを用いた実験系において LC-MS で測定することが出来た。しかしながら、水酸化修飾の有無によってカラム・キャピラリーから質量分析器へ流入するまでの保持時間の変化が確認され、既存のデータベース情報に依存した計測系が機能しないことが判明した。
- ✓ Proline 残基のように細胞内で酵素によって水酸化されるアミノ酸残基は低酸素応答の指標となり得るが、methionine 残基のようにサンプル調製の際に非酵素学的に酸素原子が添加されて酸化されてしまうアミノ酸の存在が、この実験系において無視出来ないことが判明し、細胞の酸素濃度に関係無く自然酸化されるアミノ酸を、細胞内で水酸化酵素によって水酸化されるアミノ酸残基とを区別する実験系を構築する必要に迫られた。

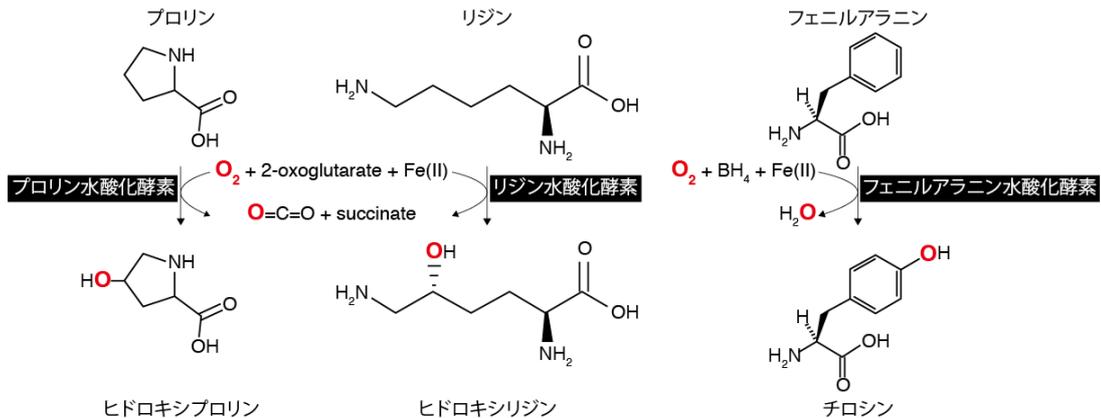
【現状と今後の計画】

- 細胞から調製した HIF1 α /HIF2 α 由来のペプチドではなく、水酸化/非水酸化合成 HIF1 α /HIF2 α ペプチドを計測系のコントロールとして測定を行った。
- 正常酸素濃度および低酸素環境下で培養した両群の細胞とも、サンプル回収前はプロテアソーム阻害剤 (MG-132) の存在下で培養し、アミノ酸の水酸化修飾を指標とした蛋白分解による発現量の減少が原因でペプチド断片が検出出来なくなる問題を解消した上で測定を行った。
- サンプル調整の過程で生じる artificial な水酸化 (酸化) によって正確な低酸素応答全貌の把握が妨げられることを防ぐために、細胞内で水酸化酵素によって酸素濃度依存的に生じた水酸化修飾を保護器によって置換したのちにサンプルを調製する系で再度測定を行った。
- また、methionine 残基の酸化を防ぐのではなく、逆に、methionine 残基を事前にすべて酸化させ、その上でサンプル調製および質量分析を行うことで、methionine 残基の artificial な水酸化 (酸化) が測定系の障壁となる問題点を回避出来る測定系を樹立し、再度測定を行った。
- 上記 plan B により、酸素濃度依存的に水酸化される蛋白の候補のなかから、真に低酸素に生理的に応答する分子の絞り込みを現在行っているところである。

- (3) 低酸素環境下では水酸化されないが、正常酸素濃度環境下では水酸化されている代謝産物の探索（水酸化メタボロミクス）

【実験系】

前出の実験(2)と同様に、酸素添加酵素によって水酸化されるアミノ酸【図5】のように、酸素濃度依存的に水酸化される代謝産物を、水酸化修飾により m/z が酸素原子の質量分だけ増減する代謝産物の探索を当初の予定の CE-TOF-MS ではなく、より method が確立されている GC-MS および LC-MS を用いて試みた。



【図5】酸素依存的に水酸化修飾を受ける代謝産物（アミノ酸）の一例。酸素原子 O の分だけ質量が増加 (m/z が増加) することが解る。

【結果と今後の計画】

- ✓ 水酸化された代謝産物の標品が入手可能な代謝産物（proline など）については、当初の計画通り targeted-metabolome 解析法を用いて、低酸素によって変動する代謝産物の網羅的な定量を終了することが出来た。
- ✓ 水酸化された代謝産物の標品が入手困難な代謝産物に関しては、non-targeted metabolome 解析法にてリストアップされた低酸素応答性代謝産物候補を、MS/MS を用いて個別に娘イオンを定量し、代謝産物の同定を行っているところである。
- 上記2つの方法を用いて「酸素濃度の指標」と呼ぶに相応しい分子を現在絞り込んでいるところである。

- (4) 低酸素環境下では水酸化されないが、正常酸素濃度環境下では水酸化されている脂質の探索（水酸化リピドミクス）

【実験系】

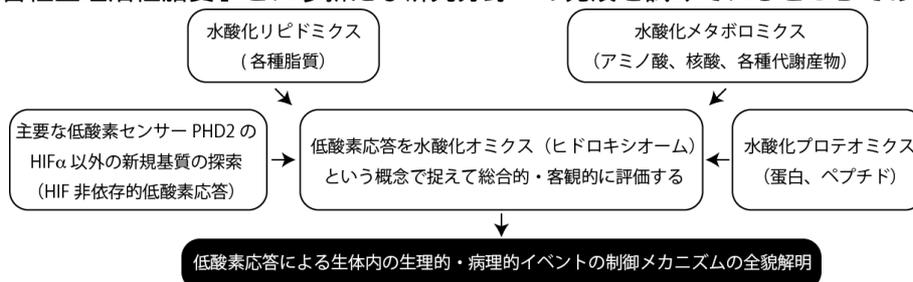
- ✓ 脂質はフリーラジカルによって非酵素学的に容易に酸化され過酸化脂質などへと変換されうるが、これらの脂質の酸化部位も最終的には水酸基へと置換される。酸素濃度依存的に水酸化される脂質の網羅的同定を LC-MS/MS を用いて試みた。

【結果】

- ✓ 研究代表者の現所属先にて、先ず positive control と negative control となるべきサンプルの抽出と定量が問題なく行えることを確認できた。
- ✓ アラキドン酸のように、シクロオキシゲナーゼや5-リポキシゲナーゼなどの低酸素によって活性が低下する酸素添加酵素によって他の生理活性脂質へと代謝される脂質は、その最終代謝産物（この場合、プロスタグランジンやロイコトリエン）などを定量すればよい。プロスタグランジンやロイコトリエンの定量系については、当研究室の LC-MS/MS を用いて樹立することが出来た。

【現状と今後の計画】

- 上記(1)~(3)の実験系から抽出した脂質分画を用いて、低酸素応答性脂質を網羅的に同定する。
- このように、(必ずしも水酸化反応にはこだわらず)今まで余り注目されていなかった低酸素による脂質代謝や脂質修飾の変化、さらにはまだ深くは研究されていない「低酸素応答性生理活性脂質」という新たな研究分野への発展を試みているところである。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 南嶋 洋司	4. 巻 155
2. 論文標題 低酸素応答分子メカニズムを標的とした, 各種疾患治療法の開発- <i>PHD</i> 阻害薬の臨床応用~	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 40-45
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 -

1. 著者名 南嶋 洋司	4. 巻 49
2. 論文標題 メトホルミン誘発乳酸アシドーシスに対する治療標的としての <i>Oxygen-sensing prolyl hydroxylase (PHD)</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6. 最初と最後の頁 218-225
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 無
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 Kikuchi Hiroaki, Sasaki Emi, Nomura Naohiro, Mori Takayasu, Minamishima Yoji Andrew, Yoshizaki Yuki, Takahashi Naohiro, Furusho Taisuke, Arai Yohei, Mandai Shintaro, Yamashita Takahiro, Ando Fumiaki, Maejima Yasuhiro, Isobe Kiyoshi, Okado Tomokazu, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi, Sohara Eisei	4. 巻 95
2. 論文標題 Failure to sense energy depletion may be a novel therapeutic target in chronic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 123 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.08.030	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 Kikuchi Hiroaki, Sasaki Emi, Nomura Naohiro, Mori Takayasu, Minamishima Yoji Andrew, Yoshizaki Yuki, Takahashi Naohiro, Furusho Taisuke, Arai Yohei, Mandai Shintaro, Yamashita Takahiro, Ando Fumiaki, Maejima Yasuhiro, Isobe Kiyoshi, Okado Tomokazu, Rai Tatemitsu, Uchida Shinichi, Sohara Eisei	4. 巻 95
2. 論文標題 Failure to sense energy depletion may be a novel therapeutic target in chronic kidney disease	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kidney International	6. 最初と最後の頁 123 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.kint.2018.08.030	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 南嶋洋司	4. 巻 50
2. 論文標題 【酸素生物学】低酸素応答経路と疾患との関連	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 180 ~ 183
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 無
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 Oyaizu-Toramaru Tomoko, Suhara Tomohiro, Hayakawa Noriyo, Nakamura Takashi, Kubo Akiko, Minamishima Shizuka, Yamaguchi Kyoji, Hishiki Takako, Morisaki Hiroshi, Suematsu Makoto, Minamishima Yoji Andrew	4. 巻 37
2. 論文標題 Targeting Oxygen-Sensing Prolyl Hydroxylase for Metformin-Associated Lactic Acidosis Treatment	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biology	6. 最初と最後の頁 e00248 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MCB.00248-17	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 南嶋洋司	4. 巻 35
2. 論文標題 低酸素とがんの代謝	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1659-1663
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 無
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 南嶋洋司	4. 巻 17
2. 論文標題 低酸素応答による細胞内エネルギー代謝制御機構	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本高気圧環境・潜水医学会関東地方会誌	6. 最初と最後の頁 15-22
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 無
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 武田憲彦、南嶋洋司	4. 巻 36
2. 論文標題 低酸素応答とレドックスシグナル	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 890-895
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 無
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 南嶋洋司	4. 巻 50
2. 論文標題 低酸素応答経路と疾患との関連	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 14-17
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 無
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 N, Kosaka T, Miyazaki Y, Mikami S, Niwa N, Otsuka Y, Minamishima YA, Mizuno R, Kikuchi E, Miyajima A, Sabe H, Okada Y, Uhlen P, Suematsu M, Oya M	4. 巻 1
2. 論文標題 Acquired platinum resistance involves epithelial-to-mesenchymal transition through ubiquitin ligase FBX032 dysregulation	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 JCI insight	6. 最初と最後の頁 e83654 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.83654	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 Futatsugi K, Tokuyama H, Shibata S, Naitoh M, Kanda T, Minakuchi H, Yamaguchi S, Hayashi K, Minamishima YA, Yanagita M, Wakino S, Itoh H	4. 巻 6
2. 論文標題 Obesity-induced kidney injury is attenuated by amelioration of aberrant PHD2 activation in proximal tubules	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 36533 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep36533	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 南嶋洋司	4. 巻 88
2. 論文標題 酸素濃度センサー分子・PHDによる細胞内代謝調節	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 302-307
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2016.880302	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 壽原朋宏、長田大雅、南嶋洋司、武田純三、森崎浩	4. 巻 40
2. 論文標題 敗血症における乳酸の役割 低酸素応答は血中乳酸値を下げるか?	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 臨床麻酔	6. 最初と最後の頁 599-607
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 無
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 小柳津-真丸智子、壽原朋宏、南嶋洋司	4. 巻 53
2. 論文標題 低酸素応答による代謝制御とドラッグ・リポジショニング	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 234-237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.53.3_234	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24件 (うち招待講演 11件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 南嶋 洋司
2. 発表標題 HIF-PH阻害剤 - 低酸素応答が個体に与える影響 -
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南嶋 洋司
2. 発表標題 低酸素応答の分子メカニズムと、その腎性貧血の治療への応用
3. 学会等名 日本病院薬剤師会関東ブロック第50回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南嶋 洋司
2. 発表標題 低酸素応答と臓器間ネットワーク
3. 学会等名 第106回日本消化器病学会/第4回消化器臓器間ネットワーク研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 南嶋 洋司
2. 発表標題 様々な疾患の治療標的としての低酸素応答分子機構
3. 学会等名 第7回低酸素研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小西 昭充, 南嶋 洋司
2. 発表標題 BRCA1複合体による機能不全テロメアにおける細胞周期特異的なDNA損傷修復の制御機構
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 荒牧 佑磨, 小西 昭充, 南嶋 洋司
2. 発表標題 早期細胞老化におけるアミノ酸代謝の変調
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 壽原 朋宏, 伊原 奈帆, 南嶋 しづか, 寅丸 智子, 鈴木 悠太, 長田 大雅, 山田 高成, 南嶋 洋司, 森崎 浩
2. 発表標題 低酸素応答は敗血症の予後を改善させるか?
3. 学会等名 第47回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 南嶋 洋司
2. 発表標題 低酸素応答分子メカニズムを標的とした、各種疾患治療法の開発～PHD阻害剤の臨床応用～
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 南嶋 洋司
2. 発表標題 低酸素応答を標的とした慢性腎臓病合併疾患治療法の開発～EPO代替療法・乳酸アシドーシス治療法編～
3. 学会等名 Tohoku Academy of Erythropoietin（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村 明, 守田 匡伸, 南嶋 洋司, 井田 智章, 松永 哲郎, 藤井 重元, 本橋 ほづみ, 赤池 孝章
2. 発表標題 硫化水素解毒酵素sulfide-quinone oxidoreductaseの機能解析
3. 学会等名 日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoji Andrew Minamishima
2. 発表標題 Targeting hypoxic response for the treatment of diseases
3. 学会等名 Hypoxia Research Meeting 2018 2018年7月19日 Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas "OXYGEN BIOLOGY: A NEW CRITERION OF INTEGRATED UNDERSTANDING OF LIFE" (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小柳津-寅丸 智子, 壽原 朋宏, 早川 典代, 中村 貴, 南嶋 しづか, 久保 亜紀子, 山口 京二, 菱木 貴子, 森崎 浩, 末松 誠, 南嶋 洋司
2. 発表標題 低酸素応答メカニズムを標的としたメトホルミン関連乳酸アシドーシス (MALA)の新規治療法の開発
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会/第4回肝臓と糖尿病・代謝研究会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小柳津-寅丸智子, 壽原朋宏, 早川典代, 中村貴, 南嶋しづか, 久保亜紀子, 山口京二, 菱木貴子, 森崎浩, 末松誠, 南嶋洋司
2. 発表標題 低酸素応答による細胞内エネルギー代謝制御機構
3. 学会等名 第17回日本高気圧環境・潜水医学会 関東地方会(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 南嶋 洋司
2. 発表標題 低酸素環境下で酵素活性が低下するプロリン水酸化酵素 PHD を標的とした、腎性貧血や乳酸アシドーシスなど の様々な疾患の治療法の開発
3. 学会等名 ComBio2017 (2017年度生命科学系学会合同年次大会/第40回分子生物学会年会/第90回日本生化学会大会) (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岸本 翔太郎、早川 典代、末松 誠、南嶋 洋司*
2. 発表標題 膵癌細胞は間質のグリコサミノグリカンを栄養源にしている
3. 学会等名 第4回がん代謝研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 寅丸 智子、壽原 朋宏、早川 典代、中村 貴、南嶋 しづか、菱木 貴子、森崎 浩、末松 誠、南嶋 洋司
2. 発表標題 Prolyl hydroxylase (PHD) as a therapeutic target for metformin-associated lactic acidosis
3. 学会等名 第4回低酸素研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 岸本 翔太郎、早川 典代、末松 誠、南嶋 洋司*
2. 発表標題 低酸素・低栄養環境下で増殖する膵管癌 (PDAC)は、間質のグリコサミノグリカン (GAG)を栄養源にしている
3. 学会等名 第4回低酸素研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 小柳津-寅丸 智子, 壽原 朋宏, 早川 典代, 中村 貴, 南嶋 しづか, 山口 京二, 菱木 貴子, 森崎 浩, 末松 誠, 南嶋 洋司*
2. 発表標題 低酸素応答を標的とした各種疾患治療法の開発 ~ 致命的乳酸アシドーシスの新規治療法 ~
3. 学会等名 第89回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 岸本 翔太郎*, 早川 典代, 末松 誠, 南嶋 洋司
2. 発表標題 膵癌細胞は癌間質のグリコサミノグリカンエネルギー源にしている
3. 学会等名 第75回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 岸本 翔太郎, 早川 典代, 末松 誠, 南嶋 洋司*
2. 発表標題 膵癌細胞は間質に豊富に存在するグリコサミノグリカン栄養源にしている
3. 学会等名 第14回がんとハイポキシア研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 壽原 朋宏*, 菱木 貴子, 笠原 正貴, 早川 典代, 小柳津 智子, 中西 豪, 久保 亜紀子, 末松 誠, 南嶋 洋司, 森崎 浩
2. 発表標題 肝臓における低酸素応答を標的とした新たな乳酸アシドーシス治療法の開発 ~ Cori 回路制御機構の解明~
3. 学会等名 第43回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Oyaizu-Toramaru T, Suhara T, Hayakawa N, Nakamura T, Minamishima S, Kubo A, Yamaguchi K, Hishiki T, Morisaki H, Suematsu M, Minamishima YA*
2. 発表標題 Targeting oxygen sensor PHD for the treatment of metformin-associated lactic acidosis (MALA)
3. 学会等名 Keystone Symposia “ Adaptations to Hypoxia in Physiology and Disease (X4) ” (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小柳津-寅丸 智子、壽原 朋宏、早川 典代、中村 貴、南嶋 しづか、山口 京二、菱木 貴子、森崎 浩、末松 誠、南嶋 洋司*
2. 発表標題 低酸素センサーPHDを標的としたメトホルミン誘発乳酸アシドーシス(MALA)治療法の開発
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Oyaizu-Toramaru T, Suhara T, Hayakawa N, Nakamura T, Minamishima S, Kubo A, Yamaguchi K, Hishiki T, Morisaki H, Suematsu M, Minamishima YA*
2. 発表標題 Targeting the oxygen sensor PHD (prolyl hydroxylase) for the treatment of lethal lactic acidosis
3. 学会等名 第90回日本薬理学会年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 乳酸アシドーシスの予防又は治療のための医薬	発明者 南嶋洋司、寅丸智子、壽原朋宏、山口京二	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/014507	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 乳酸アシドーシスの予防又は治療のための医薬	発明者 南嶋洋司、寅丸智子、壽原朋宏、山口京二	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2016-78492	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

低酸素に対する応答反応と、その病気の治療への応用
https://researchmap.jp/minamishima/social_contribution/2987912
 群馬大学大学院医学系研究科生化学講座
<http://biochemistry.med.gunma-u.ac.jp/Research.html>
 新学術領域研究「酸素生物学」 酸素を基軸とする生命の新たな統合的理解
<http://www.oxygenbiology.net/>
 九州大学生体防御医学研究所細胞機能制御学部門分子医科学分野
<http://www.bioreg.kyushu-u.ac.jp/saibou/>
 群馬大学大学院医学系研究科生化学講座
<http://biochemistry.med.gunma-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	菱木 貴子 (Hishiki Takako) (10338022)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	メタボロミクス
研究 分担者	久保 亜紀子 (Kubo Akiko) (50455573)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教 (32612)	メタボロミクス

	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
連携 研究者	松本 雅紀 (Matsumoto Masaki) (60380531)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	プロテオミクス
連携 研究者	有田 誠 (Arita Makoto) (80292952)	慶應義塾大学・薬学部・教授 (32612)	リビドミクス

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
---------	---------