

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04048

研究課題名(和文) NRDC-p53 axisによる恒常性制御機構の解明

研究課題名(英文) Investigation on the homeostatic regulation by NRDC-p53 axis

研究代表者

西 英一郎 (Nishi, Eiichiro)

滋賀医科大学・医学部・教授

研究者番号：30362528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：ナルディライジン(NRDC)はプロテアーゼの1種で、体温や血糖調節などに深く関わっていることがわかっています。体内で、体温や血糖が一定の範囲に保たれる性質を恒常性といいます。本研究は、NRDCが恒常性維持をどのように制御しているかをテーマとして進め、脂肪組織や肝臓に発現するNRDCがエネルギーバランスの調節に重要であること、腸管上皮に発現するNRDCが、p53という癌抑制遺伝子の量を調節することで発がんに関わっていることを明らかにしました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、異なる臓器に発現するNRDCが、異なる機能を介して恒常性を維持していることがわかってきました。例えば、膵臓のNRDCはインスリンを上げる方向に、片や脂肪のNRDCはインスリンの感受性を下げる方向に働きます。同じ分子が、臓器によって異なる働きを介してバランスを取っているという知見は学術的に興味深いと思います。また本研究から、NRDCが発がんに関与することがわかり、新たな治療薬の標的になる可能性も示唆されました。

研究成果の概要(英文)：Nardilysin (NRDC) is a protease that is deeply involved in the regulation of body temperature and blood sugar. Homeostasis is the property to maintain body temperature and blood sugar within a certain range. In this study, we studied how NRDC regulates various homeostasis, and found that NRDC in adipose tissue and liver plays important roles in the regulation of energy balance. We also demonstrated that NRDC in the intestinal epithelium is involved in carcinogenesis by regulating the amount of a major tumor suppressor gene, p53.

研究分野：薬理学、病態医化学、内科学

キーワード：ナルディライジン 細胞外ドメインシェディング 転写コレギュレーター 恒常性 エネルギー代謝

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

健康は恒常性が維持された状態と言い換えることができる。恒常性とは生体の内部環境を「一定の状態」に保つ働きであり、フィードバック機構によって厳密に維持されている。恒常性が破綻し「一定の状態」からずれた状態が疾患であり、そのずれを元に戻すことが疾患の治療と考えられる。一方、「一定の状態」、言い換えれば様々なセットポイントがいかに設定されているか、その分子機構は明らかになっていない。我々が作製したナルディライジン (NRDC) 欠損マウスは、低体温、低インシュリン血症、徐脈、低血圧などを呈したが、いわゆる正常のフィードバック機構が機能せず、野生型マウスとは異なるセットポイントで平衡を保ちつつ健康を維持していると考えられた。さらに複数の炎症性疾患やがんのマウスモデルにおいて、NRDC 欠損マウスは著明な疾患発症抵抗性を呈した。これらの表現型も、広義の「セットポイントのずれ」と考えてよいかも知れない。

NRDC は可溶性のペプチダーゼで、一次構造上明らかなシグナルペプチドおよび核移行シグナルを有さないが、未知の経路で細胞外に分泌され、核細胞質間をシャトリングする。我々は、NRDC を増殖因子 HB-EGF の新規細胞表面受容体として同定し (EMBO.J,2001) NRDC が ADAM プロテアーゼの活性化を介して HB-EGF や TNF-alpha など様々な膜タンパク質の細胞外ドメイン切断 (シェディング) を増強することを明らかにした (JBC,2006 など)。さらに遺伝子改変マウスの解析より、NRDC がシェディング増強作用を介して、神経軸索・髄鞘形成 (Nat. Neurosci. 2009) 胃がん進展 (EMBO Mol Med 2012) 脂肪肝形成 (PLOS One 2014) などを制御することを明らかにしてきた。

一方核内において NRDC はヒストン H3K4me2 に修飾特異的に結合し、NCoR/SMRT/HDAC3 コリプレッサーと複合体を形成し転写制御を司ること (JBC 2012) 転写コアクチベーター PGC1-alpha と協調して褐色脂肪組織における適応熱産生を制御すること (Nat Commun.2014) 転写因子 islet1 と協調して膵細胞におけるインシュリン分泌を制御すること (Diabetes 2016) を報告した。さらに当時の予備検討から、NRDC 欠損により癌抑制遺伝子 p53 発現が増加し、p53 標的タンパク質の増加、アポトーシスの亢進が誘導されることが示された。以上の結果は、NRDC が細胞局在に応じた多機能性を有すること、すなわち細胞外では「細胞外ドメインシェディング増強因子」として、核内では「転写コレギュレーター」(エピジェネティクス制御因子)として働いていることを示した。

細胞外ドメインシェディングは、サイトカインや増殖因子の活性化、さまざまな受容体の不活性化・恒常的活性化などを介して、細胞外環境の調整に重要な働きを持つ。細胞外環境の変化は細胞膜表面で感知され、細胞内・核内に伝達されることでエピジェネティクス、遺伝子発現変化などによる適応が生じる。NRDC は細胞外環境および核内転写制御の双方に直接関わっている点でユニークな分子と考えられるが、1) 細胞は NRDC の機能をいかに使い分けているのか、2) NRDC の分子局在はいかに制御されているか、など未知な点は多い。

2. 研究の目的

本研究は、1) エネルギー代謝恒常性維持における NRDC の役割、2) NRDC-p53 axis による転写制御機構、3) NRDC の細胞内外の機能の相互作用、の解明を主たる目的として進めていく。1) では、NRDC の体温恒常性、糖代謝恒常性維持における役割を、主として臓器特異的 NRDC 欠損マウス (脂肪細胞、交感神経、血管平滑筋、肝細胞、膵細胞特異的欠損マウスなど) を用いて明らかにする。研究期間中に適応熱産生および熱放散系、インスリン分泌および感受性制御における NRDC の臓器特異的役割、臓器間ネットワークにおける役割を明らかにする。2) NRDC-p53 axis による転写制御機構の解明においては、主として ChIP-seq や RNA-seq など次世代シーケンサーによるゲノムワイドな解析手法を用い、転写コレギュレーター-NRDC の直接標的遺伝子を網羅的に同定する。さらに腸管上皮特異的 NRDC 欠損マウスを用いて、NRDC の腸発がんにおける役割を明らかにする。3) NRDC の細胞内外の機能の相互作用解明においては、細胞が NRDC の細胞外機能 (細胞外ドメインシェディング増強) と細胞内機能 (転写制御) をいかに使い分けているのかについて、*in vitro* で評価できる系を構築し、細胞内外の機能の使い分けを解明する。

3. 研究の方法

目的 1) エネルギー代謝恒常性維持における NRDC の役割の解明:

エネルギー代謝制御に重要と考えられる(1)脂肪細胞特異的 (Adipo-CKO) (2)交感神経特異的 (Dbh-Cre) (3)血管平滑筋特異的 (SM22 -Cre)、(4)肝細胞特異的 (Alb-CKO) 欠損マウスなどを作製し、体温測定、寒冷負荷実験、常温、温度中性域における酸素消費量測定、耐糖能検査などを施行する。

NRDC は活性中心 (HXEH: 亜鉛結合部位) のグルタミン酸に変異を導入することでペプチダーゼ活性を失う。細胞レベルの検討では、PGC1-alpha と islet1 を介する転写調節に NRDC のペプチダーゼ活性が必要であった (Nat Commun 2014, Diabetes 2016)。個体レベルにおけるペプチダーゼ活性の意義を明らかにするために、ペプチダーゼ不活性型 Nrdc ノックインマウス (E>A KI マウス) を作製し、E>A KI マウスの体温、糖代謝関連表現型、遺伝子発現変化などを Nrd1-/-マウスと比較する。

目的 2) NRDC-p53 axis による転写制御機構の解明:

ゲノムワイドな NRDC 標的遺伝子の同定: NRDC を欠損した MEF 細胞 (MEF:NRDC^{-/-}) を作製する。まずコントロール細胞 (MEF:NRDC^{+/+}) を用いて、1) 抗 NRDC 抗体による ChIP シーケンス (ChIP-seq) を行い、NRDC が転写開始点付近に結合する「NRDC 結合遺伝子」を同定する。次に MEF:NRDC^{+/+} と MEF:NRDC^{-/-} 細胞を用いて 2) RNA シーケンスを行い、NRDC 欠損により有意に変動する「NRDC 依存性遺伝子」を同定する。NRDC 結合遺伝子と NRDC 依存性遺伝子の重なりを「NRDC 標的遺伝子」とし、同遺伝子群のオントロジー解析などを行う。

腸発癌における NRDC-p53 axis 機能の検討: 大腸癌モデルマウス (Apc^{Min} マウス) を用いて、全身あるいは腸管上皮特異的に NRDC を欠損させることで、腸発癌における NRDC の意義を検討する。また、NRDC をノックダウンした大腸がん細胞株を用いて、アポトーシスにおける NRDC-p53 axis の意義を検討する。

目的 3) NRDC の細胞内外の機能の相互作用解明:

アッセイ系の確立: NRDC は細胞局在に応じた多機能性 (細胞外における「細胞外ドメインシェディング増強機能」、核内における「転写コレギュレーター機能」) を有する。本研究では細胞が NRDC の機能をいかに使い分けているかについて、*in vitro* で評価できる系を構築する。具体的には、細胞外における TNF の分泌 (培養上清の ELISA)、核内における p53 発現 (ウェスタンブロット) を指標とし、ともに検出可能な細胞を選択し、NFκB 活性のレポーター遺伝子を導入する。レンチウイルスベクターによる NRDC 発現増強、抑制による 1) TNF 分泌、2) NFκB 活性、3) p53 発現・アセチル化、4) 細胞増殖・生存・アポトーシス、の変化を検討する。

4. 研究成果

目的 1) エネルギー代謝恒常性維持における NRDC の役割の解明:

NRDC 全身欠損 (Nrdc^{-/-}) マウスは、低体温 (常温で 1.5 低い)、寒冷不耐性を呈したにもかかわらず、褐色脂肪組織 (BAT) における熱産生は亢進していた。詳細な検討から、Nrdc^{-/-} マウスにおいて熱放散が亢進していること、放散亢進を補うために BAT 熱産生が亢進していることがわかった。また低体温については中枢の体温セットポイントが低下していることが示唆された (*Nat Commun* 2014)。本研究においては、エネルギー代謝における NRDC の臓器特異的な役割を明らかにするため、(1) 脂肪細胞特異的 (Adipo-CKO)、(2) 交感神経特異的 (Dbh-Cre)、(3) 血管平滑筋特異的 (SM22⁻-Cre)、(4) 肝細胞特異的 (Alb-CKO) 欠損マウスを作製し、体温測定、寒冷負荷実験、常温、温度中性域における酸素消費量測定などを施行した。まず (1) Adipo-CKO については、テレメトリーを用いた予備検討にて高体温を呈することが示唆され、Nrdc^{-/-} マウスにおいて、放熱亢進による二次的な BAT 熱産生亢進だけでなく、一次的な BAT 適応熱産生亢進も生じていることが示唆された。しかしながら、BAT における UCP1 発現は低下しており、UCP1 非依存性の熱産生が亢進していることが考えられた。また意外なことに、Alb-CKO において Nrdc^{-/-} マウスと同様の BAT 熱産生亢進の表現型、すなわち熱産生遺伝子 (UCP1, PGC1 など) 発現の上昇、BAT 脂肪蓄積量の減少、酸素消費量 (個体) の上昇が認められた。この結果は、肝細胞に発現する NRDC が肝臓-BAT の臓器連関を介して熱産生を制御していることを示した。臓器連関を仲介するシステムとして神経系あるいは液性因子が示唆されるが、まず神経系の介在を検証するため、対照マウスと Liver-CKO の迷走神経肝臓枝を離断して両者を比較検討したところ、BAT 表現型、酸素消費量に差はなくなった。以上から、肝細胞 NRDC が神経系を介して BAT 熱産生を制御していることが明らかになった。次に肝細胞 NRDC 欠損による BAT 熱産生亢進が一次的なものか、熱放散亢進を補うための二次的なものかを判別するために、熱放散の影響を除外できる温度中性域環境 (外気温 30 °C) で実験を行った。その結果、対照マウスと Liver-CKO の差は消失したことから、室温 (23 °C: マウスにとっての寒冷環境) では Liver-CKO において熱放散が亢進しており、それを補うために BAT 熱産生が亢進していることが示唆された (以上、論文準備中)。

ペプチダーゼ不活性型 Nrdc ノックインマウス (E>A KI マウス) の作製に成功したが、現段階でホモ変異体はほぼ全てが生後 2 日目までに死亡することを確認している。Nrdc^{-/-} はも遺伝背景が BL6 の場合は同様にほぼ全てが早期死亡に至ったが、遺伝子背景を C57B6 系から ICR 系に戻し交配することで生存率が向上し、30% 以上が生存し、周産期を乗り越えた個体は寿命短縮は認めなかった。そこで Nrdc E>A KI/KI についても、E>A KI ヘテロマウスを ICR と戻し交配することで生存率向上が得られないか検討中である。

目的 2) NRDC-p53 axis による転写制御機構の解明:

ゲノムワイドな NRDC 標的遺伝子の同定: 本研究では不死化したマウス線維芽細胞 (iMEF) 用い、クロマチン免疫沈降シーケンス (ChIP-seq) と RNA シーケンス (RNA-seq) を組み合わせてゲノムワイドな網羅的解析を行った。野生型 iMEF で抗 Nrdc 抗体による ChIP-seq を行った結果、4053 の Nrdc 結合領域と 2587 の Nrdc 結合プロモーター (遺伝子転写開始地点 ±5kb に Nrdc 結合領域が存在) を同定した。その特徴を検討すると、Nrdc は転写が活性化しているプロモーター領域に多く局在し、かつ H3K4me2 や H3K9ac を含むアクティブヒストンマークと有意な共局在を認めた。

次にゲノムワイドなヒストン修飾や転写制御における Nrdc の役割を検討するため、野生型、Nrdc 欠損 (Nrdc^{-/-})、Nrdc 再導入 (Nrdc^{-/-}-WT) iMEF を用い、ヒストン修飾 (H3K4me2、H3K9ac)

の ChIP-seq 解析を行った。その結果、Nrdc 非存在下でゲノムワイドな H3K4me2 レベルが上昇している一方で、H3K9ac は低下していた。これらの細胞で RNA-seq 及び ChIP-seq との統合的な解析を行い、448 の Nrdc 直接標的遺伝子 (Nrdc がプロモーターに結合し、かつ Nrdc 依存性に発現変動) を同定した。遺伝子オントロジー解析の結果、細胞周期に関連する遺伝子が有意に多く含まれ、かつ Nrdc 非存在下で H3K9ac レベルと一致して転写レベルが低下することが分かり、また ChIP-qPCR と RT-PCR でもその変化が確認された。興味深いことに、プロテアーゼ活性を消失した Nrdc 変異体の再導入細胞では、細胞周期関連遺伝子の転写レベルがレスキューされるが、H3K9ac レベルはレスキューされなかった。

最後に、これらの細胞を用いた細胞増殖・細胞周期評価実験 (WST-8 アッセイ、BrdU パルスチェイスアッセイ、細胞飢餓/血清添加アッセイ) を行った結果、Nrdc 非存在下で細胞増殖が抑制され、かつ複数 (G1/S 期、G2/M 期) の細胞周期進行が遅延することがわかった。以上から、Nrdc はエピジェネティックなヒストン修飾と転写制御を介して、細胞増殖や細胞周期を調節していることが明らかになった。以上の結果を、Scientific Report 誌に発表した。

腸発癌における NRDC-p53 axis 機能の検討：大腸癌モデルマウス (Apc^{Min} マウス) において、全身で NRDC を欠損させるとポリープ形成は著明に抑制された。次に腸管上皮特異的 NRDC 欠損マウス (Apc^{Min}, Villin-cre, Nrdc^{f/f} マウス) を作製したところ、全身欠損マウスと同様にポリープ形成は抑制され、腸管上皮細胞の NRDC がポリープ形成に重要であることが分かった。次に腸管上皮特異的 NRDC 過剰発現マウス (Apc^{Min}, Villin-Nrdc マウス) を作製したところ、対照マウスと比較してポリープはより多く形成された。Apc^{Min}, Villin-Nrdc マウスを対照マウスと比較すると、腸管上皮の細胞増殖マーカー Ki67 に差はなかったが、アポトーシスマーカー cleaved caspase 3 陽性細胞が少なく、NRDC がアポトーシス制御にかかわることが示唆された。そこで腸管からタンパク質を抽出し検討したところ、Apc^{Min}, Villin-cre, Nrdc^{f/f} マウスにおいて p53 およびアポトーシスマーカー発現が上昇し、Apc^{Min}, Villin-Nrdc マウスでは低下していた。さらに p53 が野生型である大腸がん細胞 HCT116 で NRDC をノックダウンしたところ、抗がん剤で誘導されるアポトーシスが有意に増加し、p53 とその標的遺伝子の発現が上昇した。NRDC のノックダウンによるアポトーシスの増加は、p53 の同時ノックダウンにより消失したことから、p53 依存性であることが示唆された。

次に NRDC のノックダウンで p53 発現が増加する機序を検討した。p53 はリジン残基がユビキチン化すると分解され、アセチル化すると安定化する。p53 のユビキチン化酵素である MDM2 が増加しているにもかかわらず p53 が増加していたことから、p53 のアセチル化を検討したところ、NRDC ノックダウン細胞で p53 のアセチル化が亢進していた。NRDC ノックダウンによる p53 アセチル化増強が脱アセチル化酵素 HDAC1 の阻害で消失したことから、NRDC が HDAC1 を介して p53 のアセチル化を制御していることが示唆された。免疫沈降法や in situ proximity ligation assay を用いて NRDC と HDAC1 の結合を示し、クロマチン免疫沈降法を用いて両者が p53 標的遺伝子のプロモーター領域で共局在することを示した。さらに NRDC をノックダウンすることで、HDAC1 のプロモーター領域への集積が減少することを示した。以上から、NRDC は大腸がん細胞において HDAC1 によるアセチル化調節を介して p53 の安定化を制御し、アポトーシスを調節することで腫瘍増殖を制御していることが明らかになった。以上の結果を JCI Insight 誌に報告した。

目的 3) NRDC の細胞内外の機能の相互作用解明：

NRDC は細胞局在に応じた多機能性、すなわち細胞外では「細胞外ドメインシェディング増強機能」、核内では「転写コレギュレーター機能」を有する。細胞種によっては、核に恒常的に高い発現を示すもの、ほとんど発現を認めないものがあるなど、機能が発現パターンに依存しているケースもあると思われる。一方多くの細胞種において、NRDC は細胞質に発現しており、未知の経路で細胞外に分泌され、核細胞質間をシャトリングする。したがって細胞内外の機能を状況に応じて使い分けている可能性が高い。NRDC は一次構造上明らかなシグナルペプチドおよび核移行シグナルを持たない。これまで多くの欠失変異体、シグナルペプチドの付加などを試みたが、分泌できない変異体、核移行できない (あるいは全て核移行する) 変異体は取得できていない。よってこれまで細胞内外の機能を明確に区別することは困難だった。本研究では細胞が NRDC の機能をいかに使い分けているかについて、*in vitro* で評価できる系の構築を試みた。これまでに単球マクロファージ、胃がん細胞株などで NRDC のノックダウンにより、細胞外における TNF シェディング (活性化) が抑制されること、一方 HCT116, 肝がん細胞株、脂肪前駆細胞などで同ノックダウンで p53 の発現が増強することを確認している。それらの細胞について、細胞内外の両機能 (内因性 TNF の分泌と p53 発現) がともに検出できる細胞のスクリーニングを行い、候補細胞株が得られ、同細胞株に NFκB 活性のレポーター遺伝子を導入してアッセイ系の定量性を検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Chen Po-Min, Ohno Mikiko, Kimura Takeshi, Nishi Eiichiro	4. 巻 265
2. 論文標題 Reply: Nardilysin is a promising biomarker for the early diagnosis of acute coronary syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 236 ~ 236
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2018.04.056	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 Ikuta Kozo, Fukuda Akihisa, Ogawa Satoshi, Masuo Kenji, Goto Norihiro, Hiramatsu Yukiko, Tsuda Motoyuki, Kimura Yoshito, Matsumoto Yoshihide, Kimura Yuto, Maruno Takahisa, Kanda Keitaro, Nishi Kiyoto, Takaori Kyoichi, Uemoto Shinji, Takaishi Shigeo, Chiba Tsutomu, Nishi Eiichiro, Seno Hiroshi	4. 巻 68
2. 論文標題 Nardilysin inhibits pancreatitis and suppresses pancreatic ductal adenocarcinoma initiation in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gut	6. 最初と最後の頁 882 ~ 892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/gutjnl-2017-315425	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 Ito Y, Nakamura S, Shigemori T, Sugimoto N, Kato Y, Ohno M, Sakuma S, Ito K, Kumon H, Hirose H, Okamoto H, Nogawa M, Iwasaki M, Kihara S, Fujio K, Matsumoto T, Higashi N, Hashimoto K, Sawaguchi A, Harimoto KI, Nakagawa M, Yamamoto T, Handa M, Watanabe N, Nishi E, Arai F, Nishimura S, Eto K	4. 巻 174
2. 論文標題 Turbulence Activates Platelet Biogenesis to Enable Clinical Scale Ex Vivo Production	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 636 ~ 648.e18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2018.06.011	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 Yoh Tomoaki, Hatano Etsuro, Kasai Yosuke, Fuji Hiroaki, Nishi Kiyoto, Toriguchi Kan, Sueoka Hideaki, Ohno Mikiko, Seo Satoru, Iwaisako Keiko, Taura Kojiro, Yamaguchi Rina, Kurokawa Masato, Fujimoto Jiro, Kimura Takeshi, Uemoto Shinji, Nishi Eiichiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Serum Nardilysin, a Surrogate Marker for Epithelial to Mesenchymal Transition, Predicts Prognosis of Intrahepatic Cholangiocarcinoma after Surgical Resection	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 619 ~ 628
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-18-0124	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 Ohno Mikiko, Chen Po-Min, Kimura Takeshi, Nishi Eiichiro	4. 巻 277
2. 論文標題 Response to Letter of Stephenson et al.: Nardilysin: A potential biomarker for the early diagnosis of acute coronary syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 249 ~ 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2018.10.022	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 Kasai Yosuke, Toriguchi Kan, Hatano Etsuro, Nishi Kiyoto, Ohno Mikiko, Yoh Tomoaki, Fukuyama Keita, Nishio Takahiro, Okuno Masayuki, Iwaisako Keiko, Seo Satoru, Taura Kojiro, Kurokawa Masato, Kunichika Makoto, Uemoto Shinji, Nishi Eiichiro	4. 巻 108
2. 論文標題 Nardilysin promotes hepatocellular carcinoma through activation of signal transducer and activator of transcription 3	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 910 ~ 917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1111/cas.13204	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 Chen Po-Min, Ohno Mikiko, Hiwasa Takaki, Nishi Kiyoto, Saijo Sayaka, Sakamoto Jiro, Morita Yusuke, Matsuda Shintaro, Watanabe Shin, Kuwabara Yasuhide, Ono Koh, Imai Masao, Inoue Katsumi, Murai Tatsuya, Inada Tsukasa, Tanaka Masaru, Kita Toru, Kimura Takeshi, Nishi Eiichiro	4. 巻 243
2. 論文標題 Nardilysin is a promising biomarker for the early diagnosis of acute coronary syndrome	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.047	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 Fujii Takayuki, Nishi Eiichiro, Ito Hiromu, Yoshitomi Hiroyuki, Furu Moritoshi, Okabe Namiko, Ohno Mikiko, Nishi Kiyoto, Morita Yusuke, Morita Yugo, Azukizawa Masayuki, Okahata Akinori, Tomizawa Takuya, Kimura Takeshi, Matsuda Shuichi	4. 巻 3
2. 論文標題 Nardilysin is involved in autoimmune arthritis via the regulation of tumour necrosis factor alpha secretion	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 RMD Open	6. 最初と最後の頁 e000436 ~ e000436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1136/rmdopen-2017-000436	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 Morita Yusuke, Ohno Mikiko, Nishi Kiyoto, Hiraoka Yoshinori, Saijo Sayaka, Matsuda Shintaro, Kita Toru, Kimura Takeshi, Nishi Eiichiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Genome-wide profiling of nardilysin target genes reveals its role in epigenetic regulation and cell cycle progression	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14801
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: 10.1038/s41598-017-14942-4	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 Wang H, Zhang XM, Tomiyoshi G, Nakamura R, Shinmen N, Kuroda H, Kimura R, Mine S, Kamitsukasa I, Wada T, Aotsuka A, Yoshida Y, Kobayashi E, Matsutani M, Iwadate Y, Sugimoto K, Mori M, Uzawa A, Muto M, Kuwabara S, Takemoto M, Kobayashi K, Kawamura H, Ishibashi R, Yokote K, Ohno M, Chen PM, Nishi E, et. al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Association of serum levels of antibodies against MMP1, CBX1, and CBX5 with transient ischemic attack and cerebral infarction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 5600-5613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.18632/oncotarget.23789	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 Yoshida Y, Wang H, Hiwasa T, Machida T, Kobayashi E, Mine S, Tomiyoshi G, Nakamura R, Shinmen N, Kuroda H, Takizawa H, Kashiwado K, Kamitsukasa I, Shin H, Wada T, Aotsuka A, Nishi E, Ohno M, Takemoto M, Yokote K, Takahashi S, Matsushima J, Zhang XM, Takiguchi M, Iwadate Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Elevation of autoantibody level against PDCD11 in patients with transient ischemic attack	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 8836-8848
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.18632/oncotarget.23653	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 Kanda K, Sakamoto J, Matsumoto Y, Ikuta K, Goto N, Morita Y, Ohno M, Nishi K, Eto K, Kimura Y, Nakanishi Y, Ikegami K, Yoshikawa T, Fukuda A, Kawada K, Sakai Y, Ito A, Yoshida M, Kimura T, Chiba T, *Nishi E and *Seno H	4. 巻 3
2. 論文標題 Nardilysin controls intestinal tumorigenesis through HDAC1/p53?dependent transcriptional regulation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 91316
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1172/jci.insight.91316	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26件(うち招待講演 3件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Hiraoka Y, Yoshitane H, Ohno M, Morita Y, Nunokawa R, Nishi K, Kume N, Kimura T, Fukada Y and Nishi E
2. 発表標題 Nardilysin, a new PER2-interacting protein, regulates the mammalian circadian clock
3. 学会等名 The 43rd FEBS Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ohno M, Chen P-M, Hiwasa T, Nishi K, Saijo S, Sakamoto J, Morita Y, Watanabe S, Kuwabara Y, Ono K, Imai M, Inoue K, Murai T, Kita T, Kimura T, and Nishi E.
2. 発表標題 Nardilysin is a Promising Biomarker for the Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome.
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iwasaki H, Morino K, Ohno M, Sakurai H, Maegawa H, Nishi E, Imamura T
2. 発表標題 MicroRNA-494 plays a role in fiber type-specific skeletal myogenesis by targeting transcriptional coactivator p300 in human induced pluripotent stem cells
3. 学会等名 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishi E, Iwasaki H, Nishi K, Ohno M, Matsuda S
2. 発表標題 Nardilysin in hepatocyte regulates adaptive thermogenesis in brown adipose tissue
3. 学会等名 9th FAOPS Congress (Federation of the Asian and Oceanian Physiological Science) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎広高、西清人、松田真太郎、大野美紀子、西英一郎
2. 発表標題 肝細胞のナルディライジンは肝臓迷走神経を介して褐色脂肪組織の熱産生を制御する
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野美紀子, 西 清人, 平岡 義範, 新妻 晋一郎, 西城 さやか, 坂本 二郎, 陳 博俊, 森田 雄介, 松田 真太郎, 椋本 淑子, 清成 寛, 松浦 博, 北 徹, 木村 剛, 西 英一郎.
2. 発表標題 Nardilysin regulates cardiac dynamics and cardiac sympathetic innervation through modulating p75NTR shedding
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西 英一郎
2. 発表標題 多機能ペプチダーゼ、ナルディライジンの恒常性維持における役割
3. 学会等名 第23回日本病態プロテアーゼ学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎広高、西清人、松田真太郎、大野美紀子、西英一郎
2. 発表標題 肝細胞のナルディライジンは神経系を介して褐色脂肪組織の熱産生を制御する
3. 学会等名 第23回日本病態プロテアーゼ学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松田 真太郎、岩崎 広高、西 清人、木村 剛、大野 美紀子、西 英一郎
2. 発表標題 脂肪細胞のナルディライジンはケモカイン発現調節を介して脂肪組織慢性炎症およびインスリン感受性を制御する
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎広高、西清人、松田真太郎、大野美紀子、西英一郎
2. 発表標題 肝臓ナルディライジンの発現調節による食事誘導性熱産生の制御
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野美紀子、松浦博、西清人、岩崎広高、松田真太郎、西英一郎
2. 発表標題 多機能プロテアーゼによる心拍数制御機構
3. 学会等名 第28回日本循環薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩崎広高、西清人、松田真太郎、大野美紀子、西英一郎
2. 発表標題 肝臓ナルディライジンによる皮膚血流調節を介した適応熱産生制御
3. 学会等名 第28回日本循環薬理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大野美紀子、松浦博、西清人、岩崎広高、松田真太郎、西英一郎
2. 発表標題 多機能プロテアーゼによる心拍数制御機構
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩崎広高、西清人、松田真太郎、大野美紀子、西英一郎
2. 発表標題 肝細胞のナルディライジンは栄養を感知し褐色組織細胞の適応熱産生を制御する
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohno M, Matsuura H, Makiyama T, Iwasaki H, Matsuda S, and Nishi E
2. 発表標題 Metalloprotease nardilysin controls heart rate through the transcriptional regulation of ion channels critical for sinus automaticity
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuda S, Nishi K, Iwasaki H, Ohno M, Kimura T, and Nishi E
2. 発表標題 Nardilysin in adipocyte regulates adipose tissue inflammation and insulin sensitivity
3. 学会等名 第83回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西 英一郎
2. 発表標題 多機能ペプチダーゼによる心臓交感神経分布と循環動態の制御
3. 学会等名 第38回日本循環制御医学会総会・学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西 英一郎、大野 美紀子
2. 発表標題 ナルディライジンによるp75NTRシェディングを介する心臓交感神経分布パターンの決定
3. 学会等名 第40回日本神経科学大会 NEUROSCIENCE2017（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大野美紀子、陳博俊、日和佐隆樹、西清人、西城さやか、森田雄介、松田真太郎、木村剛、西英一郎
2. 発表標題 急性冠症候群における新規バイオマーカー「ナルディライジン」の有用性についての検討
3. 学会等名 第22回日本病態プロテアーゼ学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森田雄介、大野美紀子、西清人、西城さやか、松田真太郎、木村剛、西英一郎
2. 発表標題 ゲノムワイド統合解析によるナルディライジンの細胞周期制御機構の解明
3. 学会等名 第22回日本病態プロテアーゼ学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松田真太郎, 森田雄介, 岩崎広高, 大野美紀子, 木村剛, 西英一郎
2. 発表標題 脂肪組織のナルディライジンはインスリン感受性を制御する
3. 学会等名 Molecular Cardiovascular Metabolic Conference 2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大野美紀子, 西 清人, 平岡 義範, 新妻 晋一郎, 西城 さやか, 坂本 二郎, 陳 博俊, 森田 雄介, 松田 真太郎, 棕本 淑子, 清成 寛, 松浦 博, 北 徹, 木村 剛, 西 英一郎.
2. 発表標題 ナルディライジンは神経栄養因子受容体(p75NTR)のシェディングを介して心臓交感神経の分布を制御する
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森田雄介, 大野美紀子, 西清人, 西城さやか, 松田真太郎, 木村剛, 西英一郎
2. 発表標題 Nardilysin-mediated epigenetic regulation contributes to the cell cycle progression and proliferation in mouse embryonic fibroblasts
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松田真太郎, 森田雄介, 岩崎広高, 大野美紀子, 木村剛, 西英一郎
2. 発表標題 脂肪細胞のナルディライジンはインスリン感受性および脂肪組織の慢性炎症を制御する
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岩崎広高、今村武史、森野勝太郎、櫻井英俊、大野美紀子、前川聡、西英一郎
2. 発表標題 MicroRNA-494は転写共役因子p300を介して筋線維型特異的ヒト骨格筋細胞分化を制御する
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平岡義範、吉種光、大野美紀子、森田雄介、布川莉奈、西清人、久米典昭、木村剛、深田吉孝、西英一郎
2. 発表標題 ナルディライジンによるPER2の機能調節を介した概日リズム制御機構
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

滋賀医科大学 薬理学講座 ホームページ http://www.shiga-med.ac.jp/pharm/
--

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	大野 美紀子 (Ohno Mikiko) (10583198)	滋賀医科大学・医学部・准教授 (14202)	