

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2023

課題番号：17K18135

研究課題名（和文）ADAMTS9の機能と分化調節メカニズムについての研究

研究課題名（英文）The role of the GON Domain on IP3R and calcium homeostasis

研究代表者

吉名 佐和子 (Yoshina, Sawako)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：00424672

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：ADAMTS9/GON-1が失活すると、IP3受容体を介して、ERからカルシウムイオンが異常流出し、細胞質のカルシウムイオン濃度が上昇することを明らかにした。そこで、上記表現型を抑圧する遺伝子を探索したところ、GONドメインはIP3受容体の分解を制御していることが解明された。C.elegansを用いて、フェブキソスタットの効果を検討した。その結果、FBXをC.elegansに投与するとミトコンドリアの劣化を抑制することができることを見出した。FBXをパーキンソン病、アルツハイマー病、筋ジストロフィーのモデル線虫に対して投与すると、疾患の進行を抑制でき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

小胞体（ER）は蛋白質を合成・輸送し、多様な生命活動の基礎となる機能を担う細胞内小器官である。そのため、ER機能の破綻は、蛋白質輸送の阻害に加え、代謝や脂質合成などを変化させ、結果的に種々な疾患を引き起こす。ADAMTS9の細胞内機能を明らかにし、蛋白質輸送の恒常性を保つメカニズムと、を解明することにより、広い生命科学分野の理解と、病態の解明につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）： Our research revealed that when ADAMTS9/GON-1 is deactivated, it triggers an unusual release of calcium ions from the endoplasmic reticulum (ER) through the IP3 receptor, leading to a rise in cytosolic calcium levels. Subsequently, we identified that directly interact with the GON domain. Furthermore, we searched for genes that suppress the above-mentioned phenotype and found ERAD-related factors. This suggests that the GON domain plays a crucial role in regulating the degradation of IP3 receptors.

There is a link between aging and mitochondrial function. We showed that FBX protects mitochondria and prevents age-related muscle deterioration in C. elegans. We used C. elegans as a model for Duchenne muscular dystrophy (DMD), Parkinson's disease, and tauopathy. We demonstrated that FBX is a candidate drug for treating all these models.

研究分野：生理学

キーワード：C.elegans ADAMTS9 カルシウム調節 ミトコンドリア保護 フェブキソスタット 寿命

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) ADAMTS9 は細胞外マトリックスを分解することが知られ、ADAMTS9 の線虫 *C.elegans* ホモログは「*gon-1*」という遺伝子である。ADAMTS9/GON-1 は細胞内でも機能し、ADAMTS9/GON-1 の機能抑制により蛋白質の細胞内輸送が阻害され、ER に蛋白質が蓄積する。その結果、ER ストレスが惹起されることがわかっていた。ADAMTS9/GON-1 の細胞内での機能には、C 末端に存在する GON ドメインが重要であり、プロテアーゼ活性は必要ないことを、申請者は見出していた。ADAMTS9/GON-1 がインスリンシグナルに関与している可能性を考え、蛍光タンパク質と融合させたインスリン様ペプチド (INS-7::mcherry と DAF-28::GFP) を用い、*gon-1* 欠損株 (*tm3146*) における上記融合タンパクの分泌能の検証を行った。その結果、*gon-1* 欠損株でインスリン様ペプチドの分泌が低下していることを見出していた。インスリンシグナルは、寿命に影響することが知られているため、*gon-1* 欠損株にける寿命も測定し、野生型よりも長寿であることを見出した。しかし、ADAMTS9/GON-1 の細胞内における直接の機能は解明されていなかった。

(2) カロリー制限は寿命を延長させることが報告されているが、確実に人間の老化を防止し、寿命を延長させる治療法は知られていない。老化は、皮膚のしわ、筋力の低下、聴力障害、視力の低下、および認知症などの神経障害によって特徴付けられる。インスリンシグナル以外にも、さまざまな要因が老化および寿命に関与することが報告され、その中でも、ミトコンドリアの機能不全や機能障害によるエネルギー低下が、老化のメカニズムであることが示唆されている。一方で、電子伝達系を阻害すると ATP 産生が減少して寿命が延び、酸素消費を抑制すると寿命が延びることも報告されている。ATP 量と寿命の関係は不明な点があり、解明する必要がある。また、アロプリノールやフェブキソスタットなどのキサンチンオキシダーゼ/キサンチンデヒドロゲナーゼ (XO/XDH) 阻害剤を高用量で用いることにより、心臓障害、筋肉萎縮、認知症の発症を抑制するという報告があり、これは ATP の増強によるものと考えられている。しかし、XO/XDH 阻害剤のより効果的な使用方法と、寿命に対する影響を解析する必要がある。

2. 研究の目的

(1) 細胞内における ADAMTS9/GON-1 の機能には、GON ドメインが重要であることがわかっていた。そこで、細胞内で GON ドメインと直接相互作用する分子を検討し、作用点を明らかにする。細胞内における輸送は細胞が正常に機能するために必須な、調節性分泌、エンドサイトーシス、タンパク分解など、多岐に関与する。従って、そのメカニズムの解明は重要である。

(2) これまで相反する報告があった、ミトコンドリアの状態と ATP 量と寿命の関係を、明らかにすることである。さらに、ATP を増強させると言われているフェブキソスタットが、寿命を延長させるか否かを検討する。ヒトにおいて、フェブキソスタットによる寿命延長の効果を測定することは難しいため、線虫 *C.elegans* を用いて寿命を測定する。マウスを含むほとんどの哺乳類は、尿酸を分解するウリカーゼを持っているが、ヒトはウリカーゼが不活性であるため、尿酸を分解することができない。線虫 *C.elegans* もウリカーゼを持たず、尿酸を分解することができないため、ヒトにおけるフェブキソスタットの効果を調べるモデルとして適切である。

3. 研究の方法

(1) ADAMTS9/GON-1 の細胞内機能についての研究

① RNAi

C.elegans を用い、ER に局在する可能性のある蛋白質をコードする約 400 個の遺伝子に対して RNAi を行い、*gon-1* 変異体の表現型 (ER の形態異常とタンパク質分泌阻害) を抑圧する遺伝子のスクリーニングを行った。

RNAi により、サプレッサー候補となった遺伝子に対する変異体を作成した。*gon-1* 欠損変異体との 2 重変異体を作成し、RNAi の結果が再現できるかを確認した。

② 免疫沈降

培養細胞 HEK293 を用い免疫沈降法により、①の結果得られた GON-1 と相互作用する分子の候補と、GON ドメインとの結合を検討した。

③ 細胞内 Ca²⁺濃度変化の観察

C.elegans と培養細胞 HEK293 に GCaMP6s を発現させ、ADAMTS9/GON-1 の機能抑制により細胞質内の Ca²⁺濃度がどのように変化するかを調べた。さらに、①で見出したサプレッサーと思われる遺伝子の発現を抑制した際に、細胞質内の Ca²⁺がどのように変化するかも観察を行った。培養細胞 HEK293 では、シングルコピーで KillerRed 融合 GON ドメインが発現する株を作成し、GON ドメイン失活直後の Ca²⁺の濃度変化を測定した。

④IP3 受容体変異体作成

C. elegans を用い、IP3 受容体の *C. elegans* ホモログ (ITR-1) のユビキチン化サイトを置換した変異体を作成した。作成した *itr-1* 変異体と *gon-1* 変異体の 2 重変異体を作成し、*gon-1* 変異体における Ca²⁺調節異常の表現型が抑圧されるかを検討した。

⑤ウエスタンブロットによる IP3 受容体のユビキチン化の検出

HEK293 を用い、ADAMTS9 の siRNA を投与し、IP3 受容体のユビキチン化が変化するか否かを検討した。さらに、GON ドメインを発現することにより、IP3 受容体のユビキチン化が変化するか否かも併せて検討した。

⑥ERAD との関連を検討

ERAD 関連分子の 1 つである *cdc48* の線虫ホモログ (*cdc-48.1*, *cdc-48.2*) の変異体と *gon-1* 変異体との 2 重変異体を作成し、*gon-1* 変異体の表現型が抑圧されるかを検討した。

(2) *C. elegans* におけるフェブキソスタット (FBX) の作用メカニズムの解析

①*C. elegans* における FBX 効果の検討

C. elegans に対し、FBX を投与し、加齢に伴う体壁筋のダメージを軽減できるかを検討した。観察には、*Pmyo-3::NLS-GFP* と *Pmyo-3::mito-GFP* を発現した株 (*ccIs4251*) を用いた。また、FBX 添加が、*C. elegans* の寿命に与える影響や ATP 量の変化を検討した。

②ミトコンドリア電子伝達系阻害剤添加時の FBX 効果の検討

C. elegans に対し、電子伝達系阻害剤として NaN₃ を添加し、さらに FBX を添加し、生存時間を検討した。

③FBX の寿命への影響の検討

C. elegans に FBX を投与し、寿命を測定した。その際、抗酸化剤として Vit. C も同時に投与した。

④アルツハイマー病、パーキンソン病、Duchenne 型筋ジストロフィーモデルに対する FBX の効果の検討

C. elegans のアルツハイマー病モデルとして、神経に Tau を発現させたトランスジェニック株を用いた。パーキンソン病モデルとして、 α -Syn (S129A) を発現させたトランスジェニック株を用いた。Duchenne 型筋ジストロフィーモデルとして、*C. elegans* の dystrophin ホモログ (*dys-1*) を欠損した変異体を用いた。上記トランスジェニック株や変異体に、FBX を投与し、表現型が緩和されるか否かを検討した。

4. 研究成果

(1) ADAMTS9/GON-1 の細胞内機能についての研究

①ER に局在する可能性のある蛋白質をコードする約 400 個の遺伝子に対して RNAi を行い、*gon-1* 変異体の表現型を抑圧する遺伝子を探索した結果、*hrd-1* (*sel-11*) や *erl-1* が候補となった。*hrd-1* (*tm1743*), *erl-1* (*tm2703*) 変異体と *gon-1* (*tm3146*) 変異体を交配し、2 重変異体を作成したところ、RNAi と同様に、*gon-1* 変異体の表現型を抑圧することが確認された。

②HEK293 を用い、GON ドメインとヒト HRD1、または、ヒト Erlin1 を発現させ、免疫沈降を行った。その結果、GON ドメインと、HRD1, Erlin1 は結合することが示された。ヒト Erlin2 と GON ドメインは結合が見られなかった。

③HRD1 は ERAD 関連因子であり、Erlin1 は IP3 受容体のユビキチン化に関与する因子であることが知られているため、GON ドメインと細胞内 Ca²⁺濃度の関係を検討した。

・*C. elegans* の *gon-1* 変異体 (*tm3146*) に KillerRed 融合 GON ドメインと GCaMP6s を発現させたトランスジェニックを作成した。KillerRed は、緑色光を照射することにより、融合してあるタンパク質を失活させることができる。本研究では、*gon-1* 変異体を KillerRed 融合 GON ドメインでレスキューしておき、緑色光照射直後から GON ドメインを失活させることにより、GON ドメイン失活直後の Ca²⁺濃度を観察することができる。上記トランスジェニックに緑色光を照射した結果、照射直後から細胞質の Ca²⁺濃度の上昇が見られた。この表現型は、*hrd-1* の発現を抑制することにより、抑圧することが確認された。

・HEK293 のゲノムに KillerRed 融合 GON ドメインをシングルコピーで挿入した株を用い、ADAMTS9 の発現抑制により、細胞内 Ca²⁺濃度が変化するか否かを検討した。その結果、*C. elegans* の結果と同様に、緑色光照射直後から細胞質の Ca²⁺濃度の上昇が見られた。

・HEK293 のゲノムに KillerRed 融合 GON ドメインをシングルコピーで挿入した株を用い、ER 内の Ca²⁺濃度変化を測定した。その結果、緑色光照射により、ER 内 Ca²⁺が低下していることがわかった。

これらの結果、GON ドメイン失活により、ER 内から Ca²⁺が流出していることがわかった。

④上記結果を得たため、*C. elegans* を用い、IP3 受容体のユビキチン化サイトを置換した変異体 (*itr-1(ΔUb)*) を作成し、*gon-1* 変異体の表現型を抑圧できるか否かを検討した。その結果、*gon-1;itr-1(ΔUb)* 2 重変異体では、*gon-1* 変異体の表現型が抑圧されることを確認した。

⑤IP3 受容体はユビキチン化され、ERAD により分解されることが知られている。そこで、HEK293 を用い、ADAMTS9 の発現抑制により、IP3 受容体のユビキチン化が変化するか否かを検討した。その結果、ADAMTS9 の siRNA を投与すると、IP3 受容体のユビキチン化が更新した。GON ドメインを過剰発現することにより、IP3 受容体のユビキチン化が減少した。

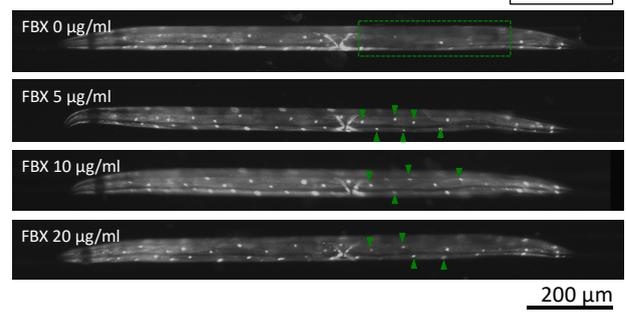
⑥ERAD に関わる因子の1つである、*cdc48* の *C. elegans* ホモログ (*cdc-48.1*, *cdc-48.2*) の変異体と *gon-1* 変異体の2重変異体を作成し、*gon-1* 変異体の表現型が抑圧されるか否かを検討した。その結果、*cdc-48.1*, *cdc-48.2* いずれの変異体でも、*gon-1* 変異体の表現型を抑圧することができた。

以上の結果より、GON ドメインは、細胞内で IP3 受容体のユビキチン化を調節し、その結果、IP3 受容体の分解を調節していることがわかった。(論文投稿準備中)

(2) *C. elegans* におけるフェブキシスタット (FBX) の作用メカニズムの解析

図 1

①*C. elegans* に対し、FBX が作用するか否かを検討した。FBX を添加し、体内の ATP 量を測定した。FBX の添加により、体内の ATP 量が増加していることがわかった。また、*Pmyo-3::NLS-GFP* と *Pmyo-3::mito-GFP* を発現した株 (*ccIs4251*) を用い、加齢に伴い起こる体壁筋の変性を抑制できるか否かを検討した。その結果、FBX 添加により、体壁筋の変性を抑制する効果があることが示された (図 1)。

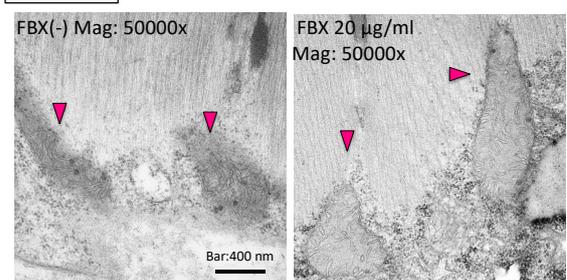


FBX を添加した老化線虫のミトコンドリアの透過型電子顕微鏡写真を撮影し、FBX の効果を検討した。

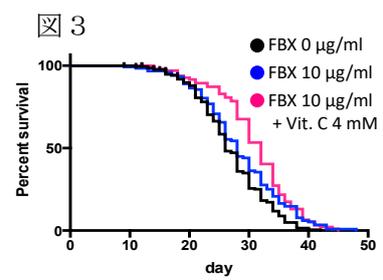
その結果、加齢 *C. elegans* のミトコンドリアのクリステは不鮮明になっていたのに対し、FBX 添加下で飼育した加齢 *C. elegans* のミトコンドリアは、クリステが鮮明に維持されていた (図 2)。

②ミトコンドリア電子伝達系阻害剤添加時として NaNO_3 を添加し、さらに FBX を添加した。 NaNO_3 のみの添加時に比べ、FBX を添加した方が全ての個体が死ぬまでの時間が延長された。この結果、FBX はミトコンドリア 以外の調節により、ATP を補っていることが解明された。

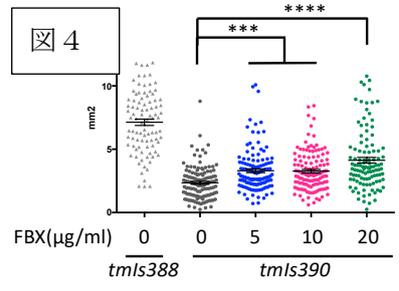
図 2



③*C. elegans* に対し、FBX を投与し寿命に変化が見られるか否かを検討した。また、抗酸化剤として Vit. C も同時投与した場合とも比較した。その結果、FBX 単独投与では寿命の延長は見られなかったが、Vit. C との同時投与により、寿命の延長が確認された (図 3)。

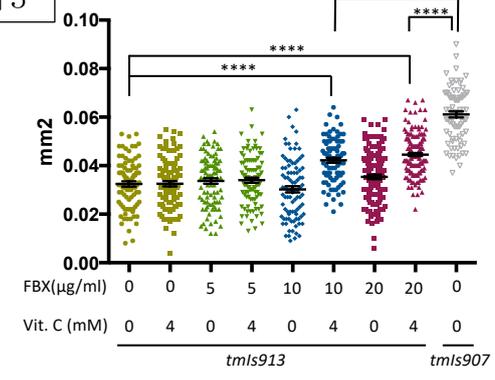


④*C. elegans* のアルツハイマー病モデルとして、神経に Tau を発現させたトランスジェニック株 (*tmIs390*) を用い、FBX を投与し、Tau 発現線虫の表現型を抑圧することを見出した (図 4)。*tmIs388* はマーカーだけを発現させたコントロールとして使用した。



パーキンソン病モデルとして、 α -Syn (S129A)を発現させたトランスジェニック株 (*tmls913*) に対し、FBXを添加した。さらに、抗酸化剤としてVit. Cも同時投与した。*tmls907*はマーカーだけを発現させたコントロールとして使用した。その結果、FBXとVit. Cを同時添加した場合に、 α -Syn (S129A)発現トランスジェニック株の表現型を抑制することを見出した(図5)。

図5



Duchenne型筋ジストロフィーモデルとして、*C. elegans*のdystrophinホモログ(*dys-1*)を欠損した変異体に対して、FBXを投与し、影響を検討した。加齢*dys-1*変異体ではミトコンドリアの断片化が進行し、かつ、サルコメアの不均一性が促進されるが、FBXを添加することにより、ミトコンドリアの断片化(図6)とサルコメアの不均一化が抑制された(図7)。ミトコンドリアマーカー発現株として、*ccIs4251*を使用した。サルコメアマーカー発現株として、*st386*を使用した。

図6

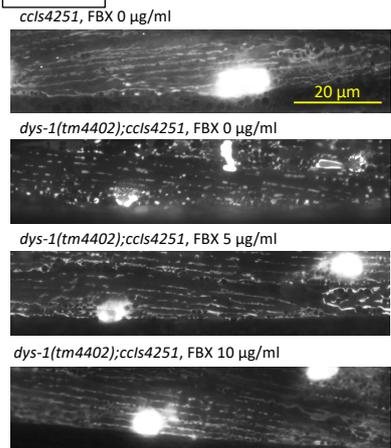
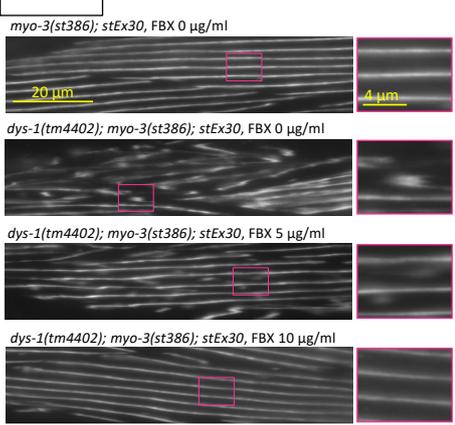


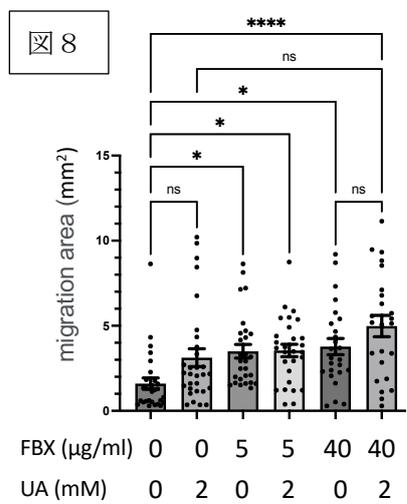
図7



さらに、*dys-1*変異体の動きを評価するため、*unc-22(e66)*変異体との2重変異体を作成した。この2重変異体にFBXと抗酸化物質として尿酸を添加し、一定時間内に動いた距離を測定した。その結果、何も添加しなかった時と比較し、FBXを添加した方が、*C. elegans*の動きが亢進していた。FBXを高濃度で添加し、かつ、尿酸を添加した場合が、最も動移動距離が長かった(図8)。

以上の結果より、*C. elegans*に対しFBXを添加すると、FBXはミトコンドリアの負荷を減らすことにより、ミトコンドリアの保護作用を示すことを見出した。FBXを高濃度で添加した場合、抗酸化物質である尿酸量も減少してしまうため、FBXを添加すると同時に、抗酸化物質も添加する方がよりFBXの効果が現れると考えられる。FBXはミトコンドリアを保護することにより、アルツハイマー病モデル、パーキンソン病モデル、Duchenne型筋ジストロフィーモデルの*C. elegans*の表現型を抑制していると考えられる。

図8



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Yoshina Sawako, Izuhara Luna, Mashima Rei, Maejima Yuka, Kamatani Naoyuki, Mitani Shohei	4. 巻 73
2. 論文標題 Febuxostat ameliorates muscle degeneration and movement disorder of the dystrophin mutant model in <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	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/s12576-023-00888-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 Higuchi Sayaka, Suehiro Yuji, Izuhara Luna, Yoshina Sawako, Hirasawa Akira, Mitani Shohei	4. 巻 23
2. 論文標題 BCL7B, a SWI/SNF complex subunit, orchestrates cancer immunity and stemness	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BMC Cancer	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/s12885-023-11321-3	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 Yoshida Keita, Suehiro Yuji, Dejima Katsufumi, Yoshina Sawako, Mitani Shohei	4. 巻 26
2. 論文標題 Distinct pathways for export of silencing RNA in <i>Caenorhabditis elegans</i> systemic RNAi	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 108067 ~ 108067
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2023.108067	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 Sawako Yoshina, Luna Izuhara, Naoyuki Kamatani, Shohei Mitani	4. 巻 72
2. 論文標題 Regulation of aging by balancing mitochondrial function and antioxidant levels	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	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/s12576-022-00853-1	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 Yuji Suehiro #, Sawako Yoshina #, Tomoko Motohashi, Satoru Iwata, Katsufumi Dejima, Shohei Mitani	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficient collection of a large number of mutations by mutagenesis of DNA damage response defective animals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 scientific reports	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87226-7	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 Suehiro Y, Yoshina S, Motohashi T, Iwata S, Dejima K, Mitani S.	4. 巻 11
2. 論文標題 Efficient collection of a large number of mutations by mutagenesis of DNA damage response defective animals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87226-7	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 Uehara T, Suzuki H, Okamoto N, Kondoh T, Ahmad A, O'Connor BC, Yoshina S, Mitani S, Kosaki K, Takenouchi T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Pathogenetic basis of Takenouchi-Kosaki syndrome: Electron microscopy study using platelets in patients and functional studies in a Caenorhabditis elegans model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 4418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-40988-7	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 Kanaki N, Matsuda A, Dejima K, Murata D, Nomura KH, Ohkura T, Gengyo-Ando K, Yoshina S, Mitani S, Nomura K.	4. 巻 29
2. 論文標題 UDP-N-acetylglucosamine-dolichyl-phosphate N-acetylglucosaminophosphotransferase is indispensable for oogenesis, oocyte-to-embryo transition, and larval development of the nematode Caenorhabditis elegans.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Glycobiology	6. 最初と最後の頁 163-178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/glycob/cwy104	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 Miyasaka T, Shinzaki Y, Yoshimura S, Yoshina S, Kage-Nakadai E, Mitani S, Ihara Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Imbalanced Expression of Tau and Tubulin Induces Neuronal Dysfunction in <i>C. elegans</i> Models of Tauopathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Neurosci.	6. 最初と最後の頁 415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2018.00415	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 Kage-Nakadai E, Sun S, Iwata S, Yoshina S, Nishikawa Y, Mitani S.	4. 巻 69
2. 論文標題 The small GTPase ARF-1.2 is a regulator of unicellular tube formation in <i>Caenorhabditis elegans</i> .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Physiol Sci.	6. 最初と最後の頁 47-56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-018-0617-5	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 Ikari N, Aoyama S, Seshimo A, Suehiro Y, Motohashi T, Mitani S, Yoshina S, Tanji E, Serizawa A, Yamada T, Taniguchi K, Yamamoto M, Furukawa T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Somatic mutations and increased lymphangiogenesis observed in a rare case of intramucosal gastric carcinoma with lymph node metastasis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 10808-10817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24289	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 Dejima K, Hori S, Iwata S, Suehiro Y, Yoshina S, Motohashi T, Mitani S.	4. 巻 22
2. 論文標題 An Aneuploidy-Free and Structurally Defined Balancer Chromosome Toolkit for <i>Caenorhabditis elegans</i> .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 232-241
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2017.12.024.	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 Peng Y, Zhang M, Zheng L, Liang Q, Li H, Chen JT, Guo H, Yoshina S, Chen YZ, Zhao X, Wu X, Liu B, Mitani S, Yu JS, Xue D.	4. 巻 547
2. 論文標題 Cysteine protease cathepsin B mediates radiation-induced bystander effects.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 458-462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/nature23284	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 Yin J, Huang Y, Guo P, Hu S, Yoshina S, Xuan N, Gan Q, Mitani S, Yang C, Wang X.	4. 巻 216
2. 論文標題 GOP-1 promotes apoptotic cell degradation by activating the small GTPase Rab2 in <i>C. elegans</i> .	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 1775-1794
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201610001	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7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Sakai N, Yoshina S, Mitani S
2. 発表標題 Elucidation of Factors Affecting Freeze-Thaw Tolerance in <i>C. elegans</i>
3. 学会等名 24th International <i>C. elegans</i> Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshina S, Izuhara L, Mitani S
2. 発表標題 Regulation of aging by balancing mitochondrial function and antioxidant levels.
3. 学会等名 The 100th Anniversary Annual Meeting of The Physiological Society of Japan
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sawako Yoshina, Luna Izuhara, Naoyuki Kamatani, Shohei Mitani
2. 発表標題 Regulation of aging by balancing mitochondrial function and antioxidant levels.
3. 学会等名 日本生理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sawako Yoshina, Shohei Mitani
2. 発表標題 The role of the GON Domain on IP3R and calcium homeostasis
3. 学会等名 第98回日本生理学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sawako Yoshina, Shohei Mitani
2. 発表標題 Molecular mechanism of the GON domain in maintaining calcium balance
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sawako Yoshina, Shohei Mitani
2. 発表標題 Analysis of Molecular and Cellular Roles of the GON domain in ER-to-Golgi transport
3. 学会等名 FAOPS (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉名 佐和子、三谷 昌平
2. 発表標題 カルシウム調節におけるGONドメインの機能解析
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 伊豆原郁月, 吉名佐和子, 三谷昌平	4. 発行年 2021年
2. 出版社 ニューサイエンス社	5. 総ページ数 3
3. 書名 月刊 細胞 The CELL ・NBRP (ナショナルバイオリソースプロジェクト) を医療分野で活用する - 線虫NBRPと疾患解析	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 老化防止剤、寿命延長剤又は シヌクレイン毒性軽減剤	発明者 三谷 昌平、茂泉 佐和子、伊豆原 郁月	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-153589	出願年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 ミトコンドリア保護剤、ミトコンドリア障害改善剤、またはミトコンドリア機能改善剤	発明者 三谷 昌平、茂泉 佐和子、伊豆原 郁月、鎌谷 直之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2020-66783	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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