#### 研究成果報告書 科学研究費助成事業

今和 3 年 6 月 1 5 日現在

機関番号: 35303

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2018~2020

課題番号: 18K07804

研究課題名(和文)慢性肉芽腫症の治療をmRNAのスプライシングを利用して行う。

研究課題名(英文)Treatment options for chronic granulomatous disease

#### 研究代表者

栗林 太 (Kuribayashi, Futoshi)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号:60251443

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文):研究代表者等はこれまで「活性酸素」の研究を行ってきた。体内で発生する活性酸素は一般的に体に悪いものとして考えられている。例えば、動脈硬化や梗塞後に産生される活性酸素は臓器細胞を障害する。そのため、活性酸素除去のための様々な機構を人体は備えている。細菌にも類似機構が存在し、殺菌のために宿主が産生する活性酸素から逃れる。体内の活性酸素の過剰も人体に害を及ぼすが、ヒトが活性酸素を発生しなくなると、細菌感染から自身を防御することができなくなり、感染症を繰り返す。本課題は後者、即ちヒトの感染防御のために活性酸素がどのように必要なのか、そして治療方法についての研究である。

研究成果の学術的意義や社会的意義 これまでの科研費で活性酸素と生体との関係を明らかにしてきた。特に白血球による殺菌機構の解析や活性酸素 の生成に関わる好中球NADPHオキシダーゼ (NOX family)の解析を行ってきた。例えば、内皮細胞に発現する活 性酸素とVEGFR2の関係を明らかにし (J Biol Chem. 295:11877, 2020)、白血病細胞の治療機序を解析した (Biosci Biotechnol Biochem. 84:2319, 2020)。2021年には食物に含まれるフラボンがNOX2発現を制御することを著した (Fundamental Toxicological Sciences 8:53, 2021)。

研究成果の概要(英文):I have been doing my research about superoxide, or reactive oxygen species (ROS). Molecular oxygen (02) is likely to catch four electrons and change to water (2H2O). ROS in human body is generally thought to be a bad reagent. For example, ROS produced by arteriosclerosis or recanalization after ischemic attacks in the body damages local tissues and organs. Thus, human body has several mechanisms to avoid the bad effects by ROS. Bacteria have same mechanisms by which they escape from human defense system for bacterial toxic effects. Thus, overexpression of ROS affects human body as bad reagents, however, low doses or the state without ROS in our body is also not good. In the latter case, we suffer from bacterial infections. In this study we focus on the better effect by ROS and capability for the treatment against bacterial infections.

研究分野: 生化学

キーワード: NADPHoxidase 活性酸素 NOX 好酸球 好中球 7D5

#### 1.研究開始当初の背景

本課題研究代表者が医師になった 1990 年代には CGD 患者の多くは就学前に命を落とした。治療法が進歩した現在でも平均余命は 25~30 歳前後である。その背景の中、応募者等が以前 IFN による治療機構を解明した CGD 患者は、世界で最も長寿であり孫までいた。この患者は、X染色体にコードされる NOX2 遺伝子のプロモーター領域に変異がある。そのため、転写機構が好中球と異なる好酸球は IFN 投与によって正常な NOX2 が転写される。好酸球が正常人と同等の活性酸素を生成する結果、致死的な感染症を避けることができた (BBRC 1995)。 NADPH オキシダーゼは蛋白質複合体として構成され活性酸素を産生し殺菌することがこれまで明らかになった。即ち酵素本体の NOX2 と p67, p47, p40 と Rac から構成されており、応募者はオランダで NOX2 の解析を実施し (Blood 1996)、九州大学で p40 の機能を明らかにした (EMBO J 2002)。

研究代表者はCGDの基礎研究と臨床応用の促進を目的として2009年に川崎医科大学生化学教室に赴任し研究体制を整えてきた。まず、CGD 患者好中球で活性が低下する NADPH オキシダーゼ蛋白質複合体の本体である gp91 のエピゲノム調節を明らかにした(*J Immunol* 2011, *J Biol Chem* 2012, *BBRC* 2015, *BBRC* 2018)。CGD の解析に関しては、北大、九州大、宮崎大小児科、及び川崎医大総合医療センターとの共同研究を継続してきた(*J Cl in Immun* 2015,本大学病院: *Chest* 2015)。

### 2.研究の目的

本課題では患者好中球を直接使用することなく、NADPH オキシダーゼ再構成系を構築できる 細胞を使用して NOX familly の構造と機能を明らかにしたい。CGD の解析を通して、IFN による NAS の機構の解明と治療法の確立ができれば、他の血液疾患への応用はもちろんであるが、更に、これまで IFN を使用していない pre-mature stop を持つ遺伝病にも、IFN による新たな治療法を提供できる可能性がある。

#### 3.研究の方法

対象細胞としては、白血球由来の培養細胞や患者由来のBリンパ球培養細胞を利用した。これらの細胞の利用方法は研究代表者等が既に確立している。これらの培養細胞には様々な性質がある。例えば NOX2 の発現が皆無な細胞、NOX2 発現を支持する p22phox の発現のない細胞もある。これらの性質を利用して解析を進めた。刺激に応じた NOX2 の mRNA の発現やタンパク質の発現と機能を独自の方法を用いて検出した。

#### 4.研究成果

本課題の研究を開始するに当り、まず NOX2 の構造を特異的抗体によって明らかにした (Infection Immunity 2018)。研究代表者等は 2020 年になって NOX family の解析結果を著すことができた (NOX4 は *J Biol Chem* 2020, NOX1 は *Free Radic Res* 2020)。

この NOX2 の発現機構を解析して、フラボンによって発現が高まることやビタミン A(retinoic

acid)による発現を明らかにした(Fundamental Toxicological Sciences 2020, 2021)。まあカルコンによる発現機構を解析した(*Microbiol Immunol*.2020)。更に、白血病細胞の治療方法への基礎的結果を提供した(*Biosci Biotechnol Biochem.2020*)。

日本で最初に発見された慢性肉芽腫症(CGD)患者は世界で最も長寿だった。これは好酸球正常型 CGD のためであった(BBRC.1995)。この発見は患者の予後に重要であることのみならず、医科学の進歩としても重要である。即ち好中球の殺菌能力が低下していても、寄生虫対応と考えられていた好酸球が細菌感染をも対応可能であることを示唆する。

## 5 . 主な発表論文等

1. 書書名 itideliko Kikuchi, Kaori Parata, Suniko Akiyoshi, Harishkumar Nadhyastha, Futoshi Kuribayashi 2. 論文標題 3. 4. *-Dihydroxyflavone enhances all-trans retinoic acid-induced superoxide-generating activity through up-regulating transcription of gp81-phox in human nonoblastic USS7 cells, as opposed to flavone and other hydroxyflavone derivatives  3. 補語名 Fundamental Toxicological Sciences  R殿論文のDOI (デジタルオブジェクト機別子) 1. 老書名 Hideliko Kikuchi, Kaori Parata, Chikage Kawai, Harishkunar Madhyastha, Akira Yanauchi, Futoshi Kuribayashi Kuribayashi F. 2. 論文機器 Retinoic acid drenatically enhances cytotoxicity of equol against human monoblastic USS7 cells. 3. 神器音 Fundamental Toxicological Sciences  R殿論文のDOI (デジタルオブジェクト機別子) 1. 老書名 Okanoto S, Miyano K, Kajikawa M, Yanauchi A, Kuribayashi F. 2. 論文機器 Far FWA Synthesis inhibitor CX-5461 may induce autophagy that inhibits anticancer drug-induced cell (amage to leukemia cells)  3. 神器音 Fundamental Toxicological Sciences  R殿論文のDOI (デジタルオブジェクト機別子) 1. 書名名 Okanoto S, Miyano K, Kajikawa M, Yanauchi A, Kuribayashi F.  2. 論文機器 The FWA Synthesis inhibitor CX-5461 may induce autophagy that inhibits anticancer drug-induced cell (amage to leukemia cells)  3. 神器音 Fundamental Toxicological Sciences  R殿論文のDOI (デジタルオブジェクト機別子) 1. 過名名 Niyano K, Koanoto S, Yanauchi A, Karai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tanura M, Taura M, Kuribayashi F.  2. #A T T T T T T T T T T T T T T T T T T	〔雑誌論文〕 計7件(うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件)	
### Page 2015		4 . 巻
3 * 4 * - Orlhydroxyf lavone enhances all-trans retinoic acid-induced superoxide-generating activity through up-regularing transcription of g991-photx in human monoblastic US37 cells, as opposed to flavone and other hydroxyflavone derivatives  3 - 熱社名 Fundamental Toxicological Sciences  4 - グラクリスプジェクト識別子)		
3 * 4 * - Orlhydroxyf lavone enhances all-trans retinoic acid-induced superoxide-generating activity through up-regularing transcription of g991-photx in human monoblastic US37 cells, as opposed to flavone and other hydroxyflavone derivatives  3 - 熱社名 Fundamental Toxicological Sciences  4 - グラクリスプジェクト識別子)	2 論☆煙頭	5 発行在
activity through úp-regulating transcription of gp81-phox in human monoblastic US37 cells, as opposed to flavone and other hydroxyflavone derivatives  3 . 競話名 7 - プンアクセス		
3 . 雑誌名 「A-プンアクセス Table 1 for the first of	activity through un-regulating transcription of mpg1-phox in human monoblastic 1937 cells as	2021—
3. 雑誌名 Fundamental Toxicological Sciences  (a. 最初と戦後の頁 S3-59 (b. 253-59 (c.		
Fundamental Toxicological Sciences  53-59  掲載論文の001(デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/fts.8.53  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  1. 著者名 Hideliko Kikuchi, Kaori Harata, Chikage Kawai, Harishkumar Madhyastha, Akira Yamauchi, Futoshi Kuribayashi 2. 論文理題 Retinoic acid dramatically enhances cytotoxicity of equol against human monoblastic U937 cells, 5. 発行年 2020年  5. 発行年 2020年  5. 発行年 2020年  6. 最初と風後の頁 201-206  6. 最初と風後の頁 201-206  7. Wiribayashi 7. Wiyano K, Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  1. 著者名 Okanoto S, Miyano K, Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  2. 論文理題 6. 最初と風後の頁 2019-2020年  8. Mixa G Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  2. 論文理題 6. 最初と風後の頁 2019-2020年  8. Mixa G Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  2. 論文理題 6. 最初と風後の頁 2019-2020年  8. Mixa G Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  2. 論文理題 6. 最初と風後の頁 2019-2020年  8. Mixa G Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  2. 第次理題 7. 本プンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 6. 最初と風後の頁 2019-2020年  8. Mixa G Kokanoto Biocham 7. Tamura M, Taura M, Taura M, Taura M, Kuribayashi F.  1. 著名名 Miyano K, Okanoto S, Yamauchi A, Kasai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Taura M, Kuribayashi F.  2. 論文理題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  3. Mixa G K, Okanoto S, Yamauchi A, Kasai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Ta	opposed to Travolle and other hydroxyrravolle derivatives	
Fundamental Toxicological Sciences  53-59  掲載論文の001(デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/fts.8.53  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  1. 著者名 Hideliko Kikuchi, Kaori Harata, Chikage Kawai, Harishkumar Madhyastha, Akira Yamauchi, Futoshi Kuribayashi 2. 論文理題 Retinoic acid dramatically enhances cytotoxicity of equol against human monoblastic U937 cells, 5. 発行年 2020年  5. 発行年 2020年  5. 発行年 2020年  6. 最初と風後の頁 201-206  6. 最初と風後の頁 201-206  7. Wiribayashi 7. Wiyano K, Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  1. 著者名 Okanoto S, Miyano K, Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  2. 論文理題 6. 最初と風後の頁 2019-2020年  8. Mixa G Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  2. 論文理題 6. 最初と風後の頁 2019-2020年  8. Mixa G Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  2. 論文理題 6. 最初と風後の頁 2019-2020年  8. Mixa G Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  2. 論文理題 6. 最初と風後の頁 2019-2020年  8. Mixa G Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  2. 第次理題 7. 本プンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 6. 最初と風後の頁 2019-2020年  8. Mixa G Kokanoto Biocham 7. Tamura M, Taura M, Taura M, Taura M, Kuribayashi F.  1. 著名名 Miyano K, Okanoto S, Yamauchi A, Kasai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Taura M, Kuribayashi F.  2. 論文理題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  3. Mixa G K, Okanoto S, Yamauchi A, Kasai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Ta	3. 雑誌名	6 最初と最後の百
指数論文のDOI(デジタルオブジェクト護別子)   名談の有無 有		
1. 著名名	Tundamental Toxicological Sciences	33-39
1. 著名名	掲載論文のDOL(デジタルオブジェクト識別子)	
コープンアクセス 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  1. 著名名 Hiden ko kikuchi, Kaori Harata, Chikage Kawai, Harishkumar Madhyastha, Akira Yamauchi, Futoshi Kuribayashi 2. 高水程型 Retinoic acid dramatically enhances cytotoxicity of equol against human monoblastic U937 cells, 5. 発行年 2020年 201-206  3. 雑誌名 Fundamental Toxicological Sciences  [根裁論文のDOI (デジタルオプジェクト選別子) 10.2131/fts.8.53  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  1. 著名名 Okamoto S, Miyano K, Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F. 2. 論文構題 The rRNA synthesis inhibitor CX-5461 may induce autophagy that inhibits anticancer drug-induced cell damage to leukemia cells Biosci Biotechnol Biochem  1. 著名名 Miyano K, Okamoto S, Yamauchi A, Kawai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Kuribayashi F.  2. 論文構題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein. 3. 機能器 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein. 3. 機能器 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  4. 巻 2. 論文構題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  3. 機能器 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  4. 巻 286 286 286 287 287 287 288 289 289 280 280 280 280 280 280 280 280 280 280		
1. 著名名   Hidehito Kikuchi, Kaori Harata, Chikage Kawai, Harishkumar Madhyastha, Akira Yamauchi, Futoshi Kuribayashi   2. 高次相談	10.2101/113.0.00	P
1. 著者名 Hidehiko Kikuchi, Kaori Harata, Chikage Kawai, Harishkumar Madhyastha, Akira Yamauchi, Futoshi Kuribayashi Kuribayashi Ratikuribayashi Pagaka Sanga Baginat human monoblastic U937 cells, Mayiba Baginat human peripheral neutrophils 2. 論文標題 Fundamental Toxicological Sciences 5. 第行年 2020年 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2006 201-2007 201-2006 201-2007 201-2006 201-2007 201-2006 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2007 201-2	オープンアクセス	国際共著
Hidehiko Kikuchi, Kaori Harata, Chikage Kawai, Harishkumar Madhyastha, Akira Yamauchi, Futoshi Zuribashi Zabagiashi Akira Yamauchi, Futoshi Zabagiashi Z	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	-
Hidehiko Kikuchi, Kaori Harata, Chikage Kawai, Harishkumar Madhyastha, Akira Yamauchi, Futoshi Zuribashi Zabagiashi Akira Yamauchi, Futoshi Zabagiashi Z	1	// 类
Xur ibayashi   2 - 論文標題   5 - 発行年   2020年   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206   201-206		
2 . 論文標題 Retinoic acid dramatically enhances cytotoxicity of equol against human monoblastic U937 cells but not against human peripheral neutrophils 3 . 雑誌名 201-206		'
Ret inoic acid dramatically enhances cytotoxicity of equol against human monoblastic U937 cells but not against human peripheral neutrophils  3. 雑誌名 Fundamental Toxicological Sciences  [掲載論文のD01(デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/fts.8.53  [相談論文のD01(デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/fts.8.53  [相談論文のD01(デジタルオブジェクト講別子) 10.2131/fts.8.53  [相談論文のD01(デジタルオブジェクト講別子) 2. 論文標題 The rRNA synthesis inhibitor CX-5461 may induce autophagy that inhibits anticancer drug-induced cell damage to leukemia cells Biosci Biotechnol Biochem  [相談論文のD01(デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1801378  [相談論文のD01(デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1801378  [相談論文のD01(デジタルオブジェクト講別子) 10.1080/09168451.2020.1801378  [相談論文のD01(デジタルオブジェクト講別子) 10.1080/09168451.2020.1801378  [日本イーブンアクセス  [日本日本日本日本日本日本日本日本日本日本日本日本日本日本日本日本日本日本日	2 . 論文標題	5.発行年
but not against human peripheral neutrophils 3 . 雑誌名 Fundamental Toxicological Sciences 6 . 最初と最後の頁 201-206 日報論文の201 (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/fts.8.53 カープンアクセス 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 1 . 著者名 Okamoto S, Miyano K, Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F. 2 . 論文標題 The rRNA synthesis inhibitor CX-5461 may induce autophagy that inhibits anticancer drug-induced cell damage to leukemia cells 8 iosci Biotechnol Biochem 6 . 最初と最後の頁 2319-2326 日報論文の201 (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1801378 カープンアクセス コープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 1 . 著者名 Niyano K, Okamoto S, Yamauchi A, Kawai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Kuribayashi F. 2 . 論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein. 8 . 練話名 J Biol Chem. 6 . 最初と最後の頁 11877-11890 日報歌論文の201 (デジタルオブジェクト識別子) 1 . 確認名 J Biol Chem. 日報歌論文の201 (デジタルオブジェクト識別子) 1 . 確認名 J Biol Chem.	·····	
3 . 雑誌名 Fundamental Toxicological Sciences 201-206   日本		
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)		6.最初と最後の頁
### 10.2131/fts.8.53 有	Fundamental Toxicological Sciences	201-206
### 10.2131/fts.8.53 有		
### 10.2131/fts.8.53 有	掲載論文のDOL(デジタルオブジェクト識別子)	
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 - 1 著者名 Okamoto S, Miyano K, Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F. 84		
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  1. 著者名 Okamoto S, Miyano K, Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.  2. 論文標題 The rRNA synthesis inhibitor CX-5461 may induce autophagy that inhibits anticancer drug-induced cell damage to leukemia cells 3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem  6. 最初と最後の頁 2319-2326  掲載論文のDOI (デジタルオプジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1801378  7ープンアクセス  1. 著者名 Miyano K, Okamoto S, Yamauchi A, Kawai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Kuribayashi F. 2. 論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  3. 雑誌名 J Biol Chem.  お、登表の有無 10.1074/jbc.RA120.014723.  almonth	10.2131/113.0.33	H
1. 著書名	オープンアクセス	国際共著
Skamoto S, Miyano K, Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.   84	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	-
Skamoto S, Miyano K, Kajikawa M, Yamauchi A, Kuribayashi F.   84	1	<i>1</i>
2.論文標題 The rRNA synthesis inhibitor CX-5461 may induce autophagy that inhibits anticancer drug-induced cell damage to leukemia cells 3.雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem  信託の有無 10.1080/09168451.2020.1801378  1. 著者名 Miyano K, Okamoto S, Yamauchi A, Kawai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Kuribayashi F. 2. 論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  おおおおより (デジタルオブジェクト識別子) 1. 雑誌名 J Biol Chem.  「おおいたのは、又はオーブンアクセスが困難  4. 巻 295 5. 発行年 2020年 2319-2326  「本述の有無 6. 最初と最後の頁 1877-11890  「おおいたのは、又はオーブンアクセスが困難  4. 巻 295 6. 最初と最後の頁 1877-11890  「おおいたのでは、これには、これには、これには、これには、これには、これには、これには、これに	—	_
The rRNA synthesis inhibitor CX-5461 may induce autophagy that inhibits anticancer drug-induced cell damage to leukemia cells  3 . 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem  信報 (2020年	okamoto o, mryano k, kajikawa m, famadoni A, kuribayasin i.	
The rRNA synthesis inhibitor CX-5461 may induce autophagy that inhibits anticancer drug-induced cell damage to leukemia cells 3 . 雑誌名 6 . 最初と最後の頁 2319-2326  掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 6 . 1. 著者名 miyano K, Okamoto S, Yamauchi A, Kawai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Kuribayashi F.  2 . 論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  3 . 雑誌名 J Biol Chem.	2.論文標題	5 . 発行年
cell damage to leukemia cells 3.雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem 6.最初と最後の頁 2319-2326  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1801378	The rRNA synthesis inhibitor CX-5461 may induce autophagy that inhibits anticancer drug-induced	2020年
Biosci Biotechnol Biochem 2319-2326  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1801378 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 ・		
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1801378  オープンアクセス  1. 著者名 Miyano K, Okamoto S, Yamauchi A, Kawai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Kuribayashi F.  2. 論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  3. 雑誌名 J Biol Chem.  お 一プンアクセス  国際共著  4. 巻 295  第295  5. 発行年 2020年	3.雑誌名	6.最初と最後の頁
10.1080/09168451.2020.1801378	Biosci Biotechnol Biochem	2319-2326
10.1080/09168451.2020.1801378		
10.1080/09168451.2020.1801378	掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
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 - 1 . 著者名 Miyano K, Okamoto S, Yamauchi A, Kawai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Kuribayashi F. 2 . 論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein. 3 . 雑誌名 J Biol Chem.  5 . 発行年 2020年 2020年 11877-11890  4 . 巻 295 6 . 最初と最後の頁 11877-11890		
### A - プンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 4 . 巻 Miyano K, Okamoto S, Yamauchi A, Kawai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Kuribayashi F.  2 . 論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  3 . 雑誌名 J Biol Chem.  6 . 最初と最後の頁 11877-11890  #### A - プンアクセス  国際共著		
1 . 著者名 Miyano K, Okamoto S, Yamauchi A, Kawai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Kuribayashi F.  2 . 論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  3 . 雑誌名 J Biol Chem.  5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 11877-11890  4 . 巻 295  5 . 発行年 2020年 2010年 2020年 2010年 2		国際共著
Miyano K, Okamoto S, Yamauchi A, Kawai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Kuribayashi F.  2 . 論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  3 . 雑誌名 J Biol Chem.  5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 11877-11890  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.014723. 有  オープンアクセス  国際共著	オーフンアクセスではない、乂はオーブンアクセスが困難	-
Miyano K, Okamoto S, Yamauchi A, Kawai C, Kajikawa M, Kiyohara T, Tamura M, Taura M, Kuribayashi F.  2 . 論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  3 . 雑誌名 J Biol Chem.  5 . 発行年 2020年 6 . 最初と最後の頁 11877-11890  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.014723. 有  オープンアクセス  国際共著	1	/A
Kuribayashi F.  2 . 論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  3 . 雑誌名 J Biol Chem.  6 . 最初と最後の頁 11877-11890  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 有  オープンアクセス  国際共著		
2.論文標題 The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.5.発行年 2020年3.雑誌名 J Biol Chem.6.最初と最後の頁 11877-11890掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.014723.査読の有無 有オープンアクセス国際共著		200
The NADPH oxidase NOX4 promotes the directed migration of endothelial cells by stabilizing vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.  3 . 雑誌名 J Biol Chem.  6 . 最初と最後の頁 11877-11890  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 有 オープンアクセス		5.発行年
vascular endothelial growth factor receptor 2 protein.       6.最初と最後の頁         3.雑誌名       6.最初と最後の頁         J Biol Chem.       11877-11890         掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)       査読の有無         10.1074/jbc.RA120.014723.       有         オープンアクセス       国際共著		
3.雑誌名 J Biol Chem.6.最初と最後の頁 11877-11890掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.014723.査読の有無 有オープンアクセス国際共著		
J Biol Chem.       11877-11890         掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)       査読の有無         10.1074/jbc.RA120.014723.       有         オープンアクセス       国際共著	3.雑誌名	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) 査読の有無 10.1074/jbc.RA120.014723. 有 オープンアクセス 国際共著	** *** * *	
10.1074/jbc.RA120.014723. 有 オープンアクセス 国際共著		
10.1074/jbc.RA120.014723. 有 オープンアクセス 国際共著	掲載論文のDOL(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
・ オープンアクセス 国際共著		_
	10.10/7/ j00.10120.017/20.	Ħ
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 -	オープンアクセス	国際共著
	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	-

1 . 著者名	4 . 巻
Miyano K, Okamoto S, Yamauchi A, Kajikawa M, Kiyohara T, Taura M, Kawai C, Kuribayashi F.	54
2.論文標題	
2 . 調文信表題 Constitutive activity of NADPH oxidase 1 (Nox1) that promotes its own activity suppresses the	5 . 光11年 2020年
colon epithelial cell migration	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Free Radic Res.	640-648
引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1080/10715762.2020.1823383.	有
ナープンアクセス	国際共著
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	<u> </u>
. 著者名	4.巻
	4 · 글 63
Kikuchi H, Mimuro H, Madhyastha H, Kuribayashi F.	03
論文標題	5 . 発行年
Chalcone skeleton promotes transcription of gp91-phox gene but inhibits expression of gp91-phox	2019年
protein, and hydroxyl groups in hydroxychalcones participate in the stable expression of gp91-phox protein.	
1 h h h h d 7	C 87718405
3.雑誌名 ····································	6.最初と最後の頁
Microbiology and Immunology	438-443
引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	
10.1111/1348-0421.12732.	有
ープンアクセス	国際共著
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	-
. 著者名	4.巻
Kawai C, Yamauchi A, Kuribayashi F.	62
2. 論文標題	5 . 発行年
Monoclonal antibody 7D5 recognizes the R147 epitope on the gp91phox , phagocyte flavocytochrome	2018年
b558 large subunit.	2010
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Microbiol Immunol.	269-280
見無給かのDOL / ごうり カル・ナイン・カー 神中 ファ	木はの左伽
引載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1111/1348-0421.12584.	有
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
	<del>-</del>
学会発表 〕 計3件(うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件) .発表者名	
山内明、岡本秀一郎、宮野佳、板谷益美、川井千景、栗林太	
2.発表標題	
高尿酸血症の免疫機能への影響:尿酸は敵か味方か?	
3 . 学会等名	
第92回日本生化学会大会(横浜)	
1.発表年	
2019年	

2019年

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

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)

〔国際研究集会〕 計0件

6.研究組織

## 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
---------	---------