

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03516

研究課題名(和文)新規S100A8/A9阻害分子の発見に基づいたがん脳指向転移の機構解明とその制御

研究課題名(英文) Identification of HRG that is highly inhibitory to S100A8/A9-mediated organotropic cancer metastasis

研究代表者

阪口 政清 (Sakaguchi, Masakiyo)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：70379840

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)：我々は最近、遠隔にがんが存在すると、S100A8/A9が肺のみならず、脳や肝臓からも顕著に誘導され、がん細胞を誘引している可能性を見出した。肝臓についてはまだ不明であるが、S100A8/A9を吸着し機能を奪う血漿タンパク質histidine-rich-glycoprotein (HRG)を新たに同定できたことがブレークスルーとなり、HRGが肺のみならず脳をもS100A8/A9によるがん転移の脅威から守っていることが考えられた。本研究では、HRGのS100A8/A9誘導性ががん転移について分子メカニズムを解明するとともにHRGのがん転移抑制制御製剤としての有用性を検証する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

S100A8/A9によるがん転移の指向性に関わる炎症機転の機構解明には、S100A8/A9受容体群、そしてそれら連携を制御するタンパク質群(HRGが今回の発見)を包括的に理解して初めてその全体像が明らかになると考えられる。従って、代表者グループの新しい発見を基盤とする本課題は、これまでの自他の研究成果を補完し、共に手を取り合い更なる高みを目指せる新たな研究の創造へと発展を遂げていく。

研究成果の概要(英文)：We aimed to study about the fortuitously discovered a metastasis suppression factor against S100A8/A9, plasma histidine-rich glycoprotein (HRG). HRG effectively prevents the binding of S100A8/A9 to the melanoma cell surface, thereby inhibiting the S100A8/A9-induced migration and invasion of melanoma cells at significant levels. When we knocked down HRG in mice bearing melanoma, the brain metastasis was significantly enhanced in addition to the lung. These results suggest that a plasma protein HRG vigorously protects the brain and the lung from the metastasis-threatening of melanoma. We believe that these our original cutting-edge finding largely contributes to solving the complex mechanisms of multiple organ metastasis of cancer cells and to developing HRG-relevant new medicines to overcome and overpower cancer metastasis in the future.

研究分野：腫瘍生物学

キーワード：S100A8/A9 HRG 転移 阻害作用 がん

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

S100A8/A9 (20種ある S100 family (約 10 kDa) の中の S100A8 と S100A9 のヘテロダイマー) は、がんの肺指向性転移に極めて重要であるが、他臓器への転移にはどうであろうか? 共通して重要だとすると、我々の先行の肺指向性転移制御製剤 S100A8/A9 中和抗体#45 の有用性をさらに高めることができる (種々臓器転移へも効果を発揮する)。この課題において、我々は最近、遠隔にがんが存在すると、S100A8/A9 が肺のみならず、脳や肝臓からも顕著に誘導され、がん細胞を誘引している可能性を見出した。肝臓についてはまだ不明であるが、S100A8/A9 を吸着し機能を奪う血漿タンパク質 histidine-rich-glycoprotein (HRG) を新たに同定できたことがブレークスルーとなり、HRG が肺のみならず脳をも S100A8/A9 によるがん転移の脅威から守っていることが考えられた。

## 2. 研究の目的

上記背景を基盤に、今回は肝転移ではなく脳転移に着目し、S100A8/A9 と HRG の関係に焦点を当てて 両分子の勢力のバランスによって成立するがん細胞の脳指向性転移の分子機序を解明すること、さらに、当研究成果の理論に基づいて脳指向性転移制御できるかどうかについて動物転移モデルで検証することを目指した。

## 3. 研究の方法

(1) 細胞：細胞と培地：SV40 large T 抗原を安定的に発現する非がん性ヒト胚性腎臓上皮細胞株である HEK293T 細胞は、理研バイオリソースセンター (Tukuba, Japan) から入手した。マウスメラノーマ B16-BL6 細胞は、Dr. Isaiah J (MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA) より頂いた。これら細胞は DMEM/ F12 培地 (Gibco, Carlsbad, CA) にそれぞれ最終濃度が 10% となるように牛胎児血清 (FBS) を加えて培養した。

(2) Tag 認識抗体：Western blot 解析には以下の抗体を使用した。mouse anti-HA tag (clone 6E2: Cell Signaling 社), mouse anti-Myc tag (clone 9B11: Cell Signaling 社)

(3) 哺乳動物発現コンストラクト：一過性発現は、pIDT-SMART (C-TSC) (省略名:pCMViR-TSC) ベクターを、また、安定発現細胞は、第2世代プラスミドベクター pSAKA-4B ベクターを用いた。pSAKA-4B の細胞への導入はエレクトロポレーション方にて、pCMViR-TSC の HEK293T 細胞への導入はリポフェクション法 (FuGENE-HD; Promega BioSciences, San Luis Obispo, CA, USA) に従った。

(4) 免疫沈降：HEK293 細胞に強制発現させた tag 付加遺伝子産物の免疫沈降には、Monoclonal Anti-HA (clone HA-7) tag-agarose、 monoclonal anti-Myc tag (clone 1G4) agaroses を使用した。沈降してきた担体結合タンパク質は、いずれも酸性 buffer により溶出した。

(5) ヒト血清サンプル： 脳転移ヒト肺癌サンプルは、インフォームドコンセントを得た後に取得し、実験に使用した。当実験は、岡山大学の倫理委員会にて承認されている。

(6) ウェスタンブロット解析：遠心により回収した細胞を細胞溶解液 (150 mM NaCl, 1% TritonX-100, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 10  $\mu$ g/ml leupeptin, 10  $\mu$ g/ml aprotinin and 200  $\mu$ g/ml phenylmethanesulfonyl fluoride, 50 mM Tris-HCl/ pH 7.4) で懸濁し、遠心分離して得られた上清を全細胞タンパク質抽出液とした。SDS 含有ポリアクリルアミドゲルを作製し、タンパク質サンプルの電気泳動を行った。その後、トランスファー装置にゲルと PVDF 膜 をセットしてゲル内タンパク質の PVDF 膜へのトランスファーを行った。その後、PVDF 膜を 10% スキムミルクでブロッキング (1 時間、室温) した後、1 次抗体、2 次抗体の順にそれぞれ室温で 1 時間反応させた。

(7) 質量分析：CBB 染色したゲルから目的のバンド付近のゲルを切り出し、トリプシン消化バッファー (10 mM CaCl<sub>2</sub>, 100 mM HCO<sub>3</sub>, pH 7.8) 中で 37°C にて一晩インキュベーションした。サンプルのペプチド断片のマスマスペクトルは LC/MSD Trap XCT Ultra (Agilent 6330 Ion Trap; Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) で測定した。得られた結果を Agilent ソフトウェア (Spectrum Mill MS Proteomics Workbench; Agilent Technologies) によりタンパク質データベース (SwissPlot) と照合し、結合タンパク質を同定した。

(8) Invasion assay: 24 well 培養プレートに 10% FBS 添加培地を 600  $\mu$ l/well 入れた。そこに、予め 10.1 mg/mL のマトリゲル (Corning Incorporated) でコーティングした Cell Culture Insert (ポアサイズ 8.0 mm, Corning Incorporated) に 0.5% FBS 添加培地に懸濁した B16-BL6 細胞を播種し、S100A8/A9 (100 ng/ml)、HRG (100  $\mu$ g/ml) を添加した後 24 well 培養プレートに設置し、24 時間インキュベートを行った。Cell Culture Insert の外側に浸潤した細胞の検出は、細胞を 4% Paraformaldehyde (PFA) で固定後、マイヤーヘマトキシリン (Muto Pure Chemicals, Tokyo, Japan) および 1% エオジン Y 液 (Muto Pure Chemicals) を用いて染色した。その後、オールインワン蛍光顕微鏡を用いて観察し、付属解析アプリケーションのハイブリットセルカウン

ト機能によって細胞数を計測し、細胞の浸潤能を調べた。

(9) 動物実験： マウスメラノーマ細胞株 B16-B16( $1 \times 10^6$  cells in 0.25 mL/mouse) をマウスの尾静脈に注入し、4週間後にマウス肺への転移の検討を行った。

(10) 統計解析： データは mean $\pm$ SD で表した。Student' s t 検定による単純な一対比較 (2 標本等分散による両側分布) を使用した。確率 (p) 値 $<0.05$  を有意とした。

#### 4. 研究成果

(1) HRG の S100A8/A9 機能阻害機序： 当研究提案には HRG の発見が基盤となっている。これは、S100A8/A9 機能阻害性タンパク質を新たに探求しようと考えたことを発端とする。がん患者でなく健康なヒトの血液中には S100A8/A9 と結合し機能を抑制するタンパク質が豊富にあると考え、健康ヒト血清と S100A8/A9 をインキュベーションし、S100A8/A9 に結合するタンパク質を質量分析計にて網羅的に解析したところ、幸運にも血漿タンパク質 HRG を見出すことに成功した。HRG は肝臓で産生される抗炎症に関わる多機能タンパク質で、この発見は我々独自の新しい発見となった。

この HRG がどのように、S100A8/A9 をがん細胞に作用させなくしているかについて検討した。実験から、HRG が S100A8/A9 に結合した状態では、がん細胞表面に S100A8/A9 が結合できないことが判明した。すなわち S100A8/A9 の細胞表面の S100A8/A9 受容体への結合が HRG によって強く抑制されることが判明した。当条件下で、HRG は S100A8/A9 誘導性メラノーマ B16-B16 細胞の走化・浸潤を顕著に抑制した。

(2) HRG の S100A8/A9 結合特異性：

前述したが、S100A8/A9 は S100A8 と S100A9 のヘテロダイマー体である。HRG は S100A8 側に結合するのか、S100A9 側に結合するのか、両方に結合するのか、あるいは S100A8/A9 ヘテロダイマーの構造特異的に認識しているのかについて検討するため、すべての S100 family と HRG の相互作用について免疫沈降法を駆使して検討した。結果、HRG は S100A8/A9 と S100A9 側への相互作用を介して結合していることが判明した。さらに、HRG は S100A3、S100A4、S1005 とともに結合性を示した。特に S100A4 は高転移性がん細胞やがん間質線維芽細胞から活発に分泌され、がん細胞の増殖や血管新生を促進することが知られていることから、HRG は S100A4 に対しても抑制的に働く可能性が示唆された。

(3) HRG のメラノーマ脳転移抑制： HRG のメラノーマ脳転移抑制についてメラノーマ B16-B16 細胞のマウス転移モデルにて検討した。HRG の産生を制限するため、確立している siRNA の *in vivo* 導入による HRG 発現抑制を行った。結果、血液中の HRG は WB に

より検出できないほどに低下した。この条件で、B16-B16 細胞の転移性を検討したところ、肺ならびに脳への転移が大きく加速することが判明した。HRG はがん細胞の遠隔転移を S100A8/A9 を吸着することで強力に抑制的にはたらくことが明らかとなった。

(4) 臨床ヒト検体での検討：

脳転移を起こしている肺がん患者の血清（メラノーマ患者由来の検体は手に入らなかった）について、S100A8/A9 と HRG の量的変動を健康なヒト検体と比較検討した。結果、S100A8/A9 は患者さんで顕著に上昇し、逆に HRG は大きく低下していることが判明した。HRG は肝臓で産生されることから、肝炎など肝障害を患っている患者さんでは、がん転移が容易になる可能性が考えられた。

(5) HRG 補充療法の *in vivo* 転移モデルでの検討： 上記成果から、HRG 補充療法ががん転移抑制に有効と考えられた。しかし、当計画に遅れが生じ研究期間内に完遂することが叶わなかった。計画が遅れた理由は、HRG は血中半減期が短いことが判明したからである。そこで、急遽 IgG の Fc を付加した HRG-Fc を新たに作成した。これをベクターに搭載して効能について検討を行ったところ、半減期の問題が大幅に改善され、さらに、*in vitro* でマウスメラノーマ細胞 B16-BL6 の S100A8/A9 誘導性浸潤性を顕著に抑制することも判明した。現在、HRG-Fc 補充療法のがん転移抑制について実験を継続中である。顕著な肺指向性転移の抑制が認められるものと期待している。

当一連の成果から、S100A8/A9 と HRG の勢力のバランスが転移の状態を決定することが明らかとなった。また、HRG 低下が認められる患者さんでは転移（肺のみならず脳にまで）の危険性がでてくるものと考えられた。本研究の主要成果は *Int J Mol Sci.* 23(18):10300, 2022 に掲載された。

最後に、支援いただいたことに心から感謝申し上げる。本研究を発展させるよう今後一層努力していく所存である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 18件）

1. 著者名 Xue Ruizhi, Lin Wenfeng, Fujita Hirofumi, Sun Jingkai, Kinoshita Rie, Ochiai Kazuhiko, Futami Junichiro, Watanabe Masami, Ohuchi Hideyo, Sakaguchi Masakiyo, Tang Zhengyan, Huang Peng, Nasu Yasutomo, Kumon Hiromi	4. 巻 13
2. 論文標題 Dkk3/REIC Deficiency Impairs Spermiation, Sperm Fibrous Sheath Integrity and the Sperm Motility of Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 285 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes13020285	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 Tachibana Kota, Tang Nina, Urakami Hitoshi, Kajita Ai, Kobashi Mina, Nomura Hayato, Sasakura Minoru, Sugihara Satoru, Jiang Fan, Tomonobu Nahoko, Sakaguchi Masakiyo, Ouchida Mamoru, Morizane Shin	4. 巻 22
2. 論文標題 Multifaceted Analysis of IL-23A- and/or EBI3-Including Cytokines Produced by Psoriatic Keratinocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12659 ~ 12659
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222312659	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 Miura Akihiro, Yamada Daisuke, Nakamura Masahiro, Tomida Shuta, Shimizu Dai, Jiang Yan, Takao Tomoka, Yamamoto Hiromasa, Suzawa Ken, Shien Kazuhiko, Yamane Masaomi, Sakaguchi Masakiyo, Toyooka Shinichi, Takarada Takeshi	4. 巻 149
2. 論文標題 Oncogenic potential of human pluripotent stem cell derived lung organoids with <scp>HER2</scp> overexpression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1593 ~ 1604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33713	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 He Fang、Matsumoto Yoshinori、Asano Yosuke、Yamamura Yuriko、Katsuyama Takayuki、Rose Jose La、Tomonobu Nahoko、Komalasari Ni Luh Gede Yoni、Sakaguchi Masakiyo、Rottapel Robert、Wada Jun	4. 巻 11
2. 論文標題 Corrigendum: RUNX2 Phosphorylation by Tyrosine Kinase ABL Promotes Breast Cancer Invasion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 729192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.729192	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 Nakamura Kazufumi、Akagi Satoshi、Ejiri Kentaro、Yoshida Masashi、Miyoshi Toru、Sakaguchi Masakiyo、Amioka Naofumi、Suastika Luh Oliva Saraswati、Kondo Megumi、Nakayama Rie、Takaya Yoichi、Higashimoto Yuichiro、Fukami Kei、Matsubara Hiromi、Ito Hiroshi	4. 巻 78
2. 論文標題 Inhibitory effects of RAGE-aptamer on development of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 12 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.12.009	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 Yamamoto Ken-ichi、Oshiki Toshiyuki、Kagawa Hiroko、Namba Masayoshi、Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 75
2. 論文標題 Presence of Microplastics in Four Types of Shellfish Purchased at Fish Markets in Okayama City, Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Medica Okayama	6. 最初と最後の頁 381 ~ 384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/62234	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 Saito Ken、Mitsui Ayaka、Sumardika I. Wayan、Yokoyama Yusuke、Sakaguchi Masakiyo、Kondo Eisaku	4. 巻 58
2. 論文標題 PLOD2-driven IL-6/STAT3 signaling promotes the invasion and metastasis of oral squamous cell carcinoma via activation of integrin 1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Oncology	6. 最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijo.2021.5209	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 He Fang, Matsumoto Yoshinori, Asano Yosuke, Yamamura Yuriko, Katsuyama Takayuki, La Rose Jose, Tomonobu Nahoko, Komalasari Ni Luh Gede Yoni, Sakaguchi Masakiyo, Rottapel Robert, Wada Jun	4. 巻 11
2. 論文標題 RUNX2 Phosphorylation by Tyrosine Kinase ABL Promotes Breast Cancer Invasion	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Oncology	6. 最初と最後の頁 665273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2021.665273	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 Tomonobu Nahoko, Kinoshita Rie, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 13
2. 論文標題 S100 Soil Sensor Receptors and Molecular Targeting Therapy Against Them in Cancer Metastasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 100753 ~ 100753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2020.100753	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 MIYAUCHI SHUNSAKU, SHIEN KAZUHIKO, TAKEDA TATSUAKI, ARAKI KOTA, NAKATA KENTARO, MIURA AKIHIRO, TAKAHASHI YUTA, KURIHARA EISUKE, OGOSHI YUSUKE, NAMBA KEI, SUZAWA KEN, YAMAMOTO HIROMASA, OKAZAKI MIKIO, SOH JUNICHI, TOMIDA SHUTA, YAMANE MASAOMI, SAKAGUCHI MASAKIYO, TOYOOKA SHINICHI	4. 巻 40
2. 論文標題 Antitumor Effects of Pan-RAF Inhibitor LY3009120 Against Lung Cancer Cells Harboring Oncogenic BRAF Mutation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 2667 ~ 2673
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticanres.14237	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 Bajkowska Karolina, Sumardika I. Wayan, Tomonobu Nahoko, Chen Youyi, Yamamoto Ken-ichi, Kinoshita Rie, Murata Hitoshi, Gede Yoni Komalasari Ni Luh, Jiang Fan, Yamauchi Akira, Winarsa Ruma I. Made, Kasano-Camones Carlos Ichiro, Inoue Yusuke, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 22
2. 論文標題 Neuroplastin -mediated upregulation of solute carrier family 22 member 18 antisense (SLC22A18AS) plays a crucial role in the epithelial-mesenchymal transition, leading to lung cancer cells' enhanced motility	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100768 ~ 100768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2020.100768	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 Tomonobu Nahoko, Komalasari Ni Luh Gede Yoni, Sumardika I Wayan, Jiang Fan, Chen Youyi, Yamamoto Ken-ichi, Kinoshita Rie, Murata Hitoshi, Inoue Yusuke, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 324
2. 論文標題 Xylitol acts as an anticancer monosaccharide to induce selective cancer death via regulation of the glutathione level	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemico-Biological Interactions	6. 最初と最後の頁 109085 ~ 109085
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cbi.2020.109085	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 Tomonobu Nahoko, Kinoshita Rie, Sakaguchi Masakiyo	4. 巻 47
2. 論文標題 exMCAM-Fc, an S100A8/A9-mediated-metastasis blocker, efficiently reduced the number of circulating tumor cells that appeared in the blood flow	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Biology Reports	6. 最初と最後の頁 4879 ~ 4883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11033-020-05495-3	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 Sato H, Schoenfeld AJ., Siau E, Lu YC, Tai H, Suzawa K, Kubota D, Lui AJW., Qeriqi B, Mattar M, Offin M, Sakaguchi M, Toyooka S, Drilon A, Rosen NX, Kris MG, Solit D, De Stanchina E, Davare MA, Riely GJ, Ladanyi M, Somwar R	4. 巻 26
2. 論文標題 MAPK Pathway Alterations Correlate with Poor Survival and Drive Resistance to Therapy in Patients with Lung Cancers Driven by ROS1 Fusions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Cancer Research	6. 最初と最後の頁 2932 ~ 2945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.CCR-19-3321	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 Gao Shangze, Wake Hidenori, Sakaguchi Masakiyo, Wang Dengli, Takahashi Youhei, Teshigawara Kiyoshi, Zhong Hui, Mori Shuji, Liu Keyue, Takahashi Hideo, Nishibori Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Histidine-Rich Glycoprotein Inhibits High-Mobility Group Box-1-Mediated Pathways in Vascular Endothelial Cells through CLEC-1A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101180 ~ 101180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101180	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 Yamamoto KI, Kagawa H, Arimoto S, Tan XW, Yasui K, Oshiki T, Sakaguchi M.	4. 巻 74
2. 論文標題 Cytotoxic Effects of Alcohol Extracts from a Plastic Wrap (Polyvinylidene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Med Okayama	6. 最初と最後の頁 327-334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/60371	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 Kasano-Camones Carlos Ichiro, Takizawa Masayuki, Iwasaki Wakana, Sasaki Shota, Hamada Mume, Morimoto Aoi, Sakaguchi Masakiyo, Gonzalez Frank J., Inoue Yusuke	4. 巻 530
2. 論文標題 Synergistic regulation of hepatic Fsp27b expression by HNF4 and CREBH	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 432 ~ 439
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.05.070	査読の有無 無
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 Fatmawati Ni Nengah Dwi, Gotoh Kazuyoshi, Mayura I. Putu Bayu, Nocianitri Komang Ayu, Suwardana Gede Ngurah Rsi, Komalasari Ni Luh Gede Yoni, Ramona Yan, Sakaguchi Masakiyo, Matsushita Osamu, Sujaya I. Nengah	4. 巻 13
2. 論文標題 Enhancement of intestinal epithelial barrier function by Weissella confusa F213 and Lactobacillus rhamnosus FBB81 probiotic candidates in an in vitro model of hydrogen peroxide-induced inflammatory bowel disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	6. 最初と最後の頁 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13104-020-05338-1	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 該当する

1. 著者名 Sakaguchi Yoshihiko, Uchiyama Jumpei, Tak? Akira, Gotoh Kazuyoshi, Sakaguchi Masakiyo, Suzuki Tomonori, Yamamoto Yumiko, Hosomi Koji, Kohda Tomoko, Mukamoto Masafumi, Kozaki Shunji, Hayashi Shunji, Oguma Keiji	4. 巻 66
2. 論文標題 Analysis of a plasmid encoding botulinum neurotoxin type G gene in Clostridium argentinense	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anaerobe	6. 最初と最後の頁 102281 ~ 102281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anaerobe.2020.102281	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 Nakamura Kazufumi, Akagi Satoshi, Ejiri Kentaro, Yoshida Masashi, Miyoshi Toru, Sakaguchi Masakiyo, Amioka Naofumi, Suastika Luh Oliva Saraswati, Kondo Megumi, Nakayama Rie, Takaya Yoichi, Higashimoto Yuichiro, Fukami Kei, Matsubara Hiromi, Ito Hiroshi	4. 巻 in press
2. 論文標題 Inhibitory effects of RAGE-aptamer on development of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jjcc.2020.12.009	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 Araki K, Kinoshita R, Tomonobu N, Gohara Y, Tomida S, Takahashi Y, Senoo S, Taniguchi A, Itano J, Yamamoto K, Murata H, Suzawa K, Shien K, Yamamoto H, Okazaki M, Sugimoto S, Ichimura K, Nishibori M, Miyahara N, Toyooka S, Sakaguchi M	4. 巻 99
2. 論文標題 The heterodimer S100A8/A9 is a potent therapeutic target for idiopathic pulmonary fibrosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 131 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00109-020-02001-x	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 -

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 阪口政清
2. 発表標題 がんの転移制御を目指して
3. 学会等名 岡山肺癌基礎研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村田 等, 越智 俊樹, 友信 奈保子, 山本 健一, 木下 理恵, 阪口 政清
2. 発表標題 疾患特異的iPS細胞と動物モデルを用いたパーキンソン病における軸索変性誘導分子 SARM1のリン酸化制御解析
3. 学会等名 日本組織培養学会第93回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木下 理恵 , 荒木 恒太, 佐藤 博紀 , 友信 奈保子 , 村田 等 , 山本 健一 , 許 南浩 , 豊岡 伸一 , 阪 口 政清
2. 発表標題 S100A8/A9を標的とした炎症性疾患に対する治療法の開発
3. 学会等名 日本組織培養学会第93回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本 健一 , Xian Wen Tan , 有元 佐賀恵 , 押木 俊之 , 難波 正義 , 阪口 政清
2. 発表標題 培養肝細胞を用いたプラスチックラップによる細胞傷害性の解析
3. 学会等名 日本組織培養学会第93回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 友信 奈保子 , 木下 理恵 , 山本 健一 , 村田 等 , 阪口 政清
2. 発表標題 キシリトールの細胞内グルタチオン調節によるがん選択的細胞死誘導機序の解明
3. 学会等名 日本組織培養学会第93回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 友信 奈保子、合原 勇馬、木下 理恵、阪口 政清
2. 発表標題 キシリトールのグルタチオン制御を介したがん選択的抗がん作用の解析
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 友信奈保子, 合原勇馬, 木下理恵, 阪口政清
2. 発表標題 キシリトールによるがん細胞選択的抗がん作用の分子機構の解明ならびにキシリトールの生体における抗がん効果の検討
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 合原勇馬, 光井洋介, 友信奈保子, 木下理恵, 山内明, 山村真弘, 近藤英作, 豊岡伸一, 那須保友, 阪口政清
2. 発表標題 細胞外S100A11 によりがん間質線維芽細胞が加速する膵がん進展のメカニズムの解明
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内明, 山村真弘, 片瀬直樹, 友信奈保子, 木下理恵, 阪口政清, 岡本秀一郎
2. 発表標題 リンパ内皮細胞上のNOX4 は癌細胞のリンパ系への遊走に重要な役割を果たす
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山村真弘, 山内明, 片瀬直樹, 岡本 秀一郎, 阪口政清, 山口 佳之
2. 発表標題 阻害は食道扁平上皮癌において細胞増殖だけでなく走化性も抑制する
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 村田等, 越智俊樹, 山本健一, 木下理恵, 阪口政清
2. 発表標題 5. ロテノン誘発パーキンソニズムの病態形成におけるSARM1リン酸化制御の意義
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 合原勇馬, 光井洋介, 友信奈保子, 木下理恵, 山本健一, 山内明, 山村真弘, 近藤英作, 豊岡伸一, 那須保友, 村田等, 阪口政清
2. 発表標題 6. 分泌性S100A11は膵臓癌の細胞運動性を高める腫瘍周囲の線維芽細胞を活性化する
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 江原伸哉, 佐々木翔太, 浦部瑞穂, 前田つかさ, 鈴木淳子, 入江亮太, 鈴木正則, 外丸靖浩, 阪口政清, FRANK Gonzalez J., 井上裕介
2. 発表標題 HNF4 $\alpha$ 2に相互作用するタンパク質の探索
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笠野一郎, 瀧澤将行, 岩崎若菜, 佐々木翔太, 濱田夢芽, 守本葵, 阪口政清, GONZALEZ Frank J., 井上裕介
2. 発表標題 HNF4 $\alpha$ とCREBHによる肝臓のFsp27bの相乗的な発現制御
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	山本 健一 (Yamamoto Ken-ichi)  (00711798)	岡山大学・医歯薬学域・助教  (15301)	
研究分担者	近藤 英作 (Kondo Eisaku)  (30252951)	新潟大学・医歯学系・教授  (13101)	
研究分担者	豊岡 伸一 (Toyooka Shinichi)  (30397880)	岡山大学・医歯薬学域・教授  (15301)	
研究分担者	木下 理恵 (Kinoshita Rie)  (40518297)	岡山大学・医歯薬学域・助教  (15301)	
研究分担者	西堀 正洋 (Masahiro Nishibori)  (50135943)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・特命教授  (15301)	
研究分担者	村田 等 (Murata Hitoshi)  (90579096)	岡山大学・医歯薬学域・講師  (15301)	

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