

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03776

研究課題名(和文) 酸素ホメオスタシス制御を切り口とした麻酔に伴う免疫応答変容の分子基盤解明

研究課題名(英文) Elucidation of the molecular basis of anesthesia-induced alteration of immune response through regulation of oxygen homeostasis

研究代表者

広田 喜一 (HIROTA, Kiichi)

関西医科大学・医学部・研究員

研究者番号：00283606

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：炎症応答とマクロファージの活性化に関する分子機序に着目して、HIF-1の活性化と炎症由来の代謝リプログラミングの関連の存在を見いだした。また、一酸化窒素の過剰生成が肝臓に悪影響を及ぼすことや、HIF-1阻害剤Roxadustatの炎症シグナル伝達経路への抑制作用も明らかにした。さらに、酸素ホメオスタシスの異常が抗体産生に影響を及ぼすことを示すため、VhlとArf1をB細胞から除去したマウスモデルを使用し、B細胞の分化と抗体産生の低下を確認した。最後に、RNA-Seqデータ解析手法を改善し、Dockerを使って異なる環境での実行を可能にした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

麻酔科学は、麻酔の長期的な影響についての課題を抱えており、これは発達期の脳、手術ストレス、手術後の認知機能障害、がんの再発に対する影響などを含む。特に麻酔薬が生体の酸素・エネルギー代謝に影響を及ぼすことが明らかとなっており、HIF-1という因子の活性化調節が重要であることが示されている。近年、この酸素・エネルギー代謝が免疫機能に影響を及ぼすことが注目されている。具体的には、HIF-1が自然免疫と獲得免疫機能において中心的な役割を果たすことがわかってきた。この観点から、麻酔薬-HIF-1-免疫応答の関連性を追求し、麻酔薬が免疫応答に及ぼす影響を明らかにすることは意義深い。

研究成果の概要(英文)：Focusing on the molecular mechanisms related to the inflammatory response and macrophage activation, we found the existence of a link between HIF-1 activation and inflammation-derived metabolic reprogramming. We also found that excessive nitric oxide production negatively affects the liver and that the HIF-1 inhibitor Roxadustat has an inhibitory effect on inflammatory signaling pathways. Furthermore, to show that abnormal oxygen homeostasis affects antibody production, we used a mouse model in which Vhl and Arf1 were removed from B cells, and observed reduced B cell differentiation and antibody production. Finally, we improved the RNA-Seq data analysis method to allow it to run in different environments using Docker.

研究分野：分子生物学

キーワード：麻酔 長期予後 免疫 酸素代謝 HIF 代謝リプログラミング

1. 研究開始当初の背景

麻酔科学はそのパースペクティブを手術麻酔についての学問領域から周術期患者管理学へと広げてきた。その麻酔科学が近年直面している難問は、患者の長期的な予後への麻酔の影響の検討である。新生児・小児期患者における発達期の脳に対する麻酔薬の影響、成人における手術後認知機能障害、がんの転移・再発への麻酔薬・麻酔法の影響などはこの典型例である。このような長期予後の問題を考える際、生体応答の基本システムである免疫機能への影響を無視することはできない。実際、手術侵襲・麻酔が患者の免疫能に影響を与える事自体は従来の研究で明らかにされている。分子生物学的な観点からこれら長期予後への影響を考えた場合、麻酔薬に暴露されている比較的短時間にいかなる生体内の各細胞・システムの変化が麻酔によって引き起こされるのか、またその分子機序はいかなるものであるかが共通の問いとなる。つまり、麻酔の及ぼす一過性の影響が、長期の「記憶」を持つような状況を如何に作り出しうるのかという『問い』と捉え直すこともできる。

免疫システムの「記憶」において代謝調節が重要な役割を果たすことが示されつつあり、例えば、エフェクターT細胞ではmTORシグナルにより解糖系が亢進しているのに対して、制御性T細胞(Treg)ではAMPKシグナルにより脂肪酸酸化に続くミトコンドリアにおける酸化的リン酸化が亢進している。興味深いことに、グルタミン・TCAサイクルの代謝産物であるケトグルタル酸は、ヒストン脱メチル化酵素(KDM2-7)やDNA脱メチル化酵素(TET1-3)の基質となることが知られており、代謝がエピゲノム制御を通じて免疫細胞の長期間に渡る「記憶」形成に関与する可能性が強く示唆される。代謝調節の過程で大きな役割を果たしているのが、低酸素応答因子・HIF-1である。好中球、マクロファージの活性化に伴い酸化的リン酸化から解糖系優位の転換がHIF-1依存的に起こる。自然免疫を突破した病原体・外来物は、抗原特異的T細胞・B細胞を中心とした獲得免疫を惹起するが、T細胞・B細胞についても機能発現の過程でHIF-1を介した代謝調節が中心的な役割を果たすとの報告が相次いでいる。最近では、バンデルビルト大・Boothby教授のグループが、マウスにおいて、胚中心(GC)の明領域が低酸素状態であり、低酸素がHIF-1依存的にB細胞の生理機能を変化させることが、GCの正常な生理機能に必須である、と結論している。しかしB細胞のクラススイッチや抗体産生をはじめ、獲得免疫の本質とも言える「免疫記憶」成立の場である胚中心において、HIF-1経路や細胞内代謝が果たす役割には未だ不明な点が多い。以上が研究の背景であった。

2. 研究の目的

麻酔薬の神経系・内分泌系への影響の研究に比較して、免疫系への作用の検討は、現象論は集積しているものの、分子機序には不明な点が多く残されている。実際、臨床現場においても、周術期のワクチン接種時期に関する理論的研究の欠如故様々なプロトコールが混在している。このような状況を鑑みて、「記憶現象」を本質的に含む免疫応答、特にB細胞の活性化・分化調節の観点から麻酔薬の影響を検討する本研究を発想した。またエピゲノム変化との関連性を追求する点も本研究の特色の一つである。ヒストン修飾に大きな役割を果たすJumonji C-terminal (JmJc)ドメインはヒストンリジン脱メチル化活性を示す。Fe²⁺と α -ケトグルタル酸に依存した酵素であり、クロマチンの転写を調節する複合体の必須成分である。報告者らが2002年に同定・報告した低酸素センサーFIH-1はJmJcを有する蛋白質であり、低酸素とエピゲノム修飾のクロストークの存在を強く示唆している。本研究の継続性と独自性を表していると言える。近年の麻酔科学の焦点の一つは患者長期予後への影響という視点である。そうであれば、麻酔は手術中にだけ施されるにも関わらず、何らかの分子機序によりその影響が長期にわたる生体内過程に変換されるはずである。別の言い方をすれば、麻酔は生体システムに「記憶」される。「記憶」という概念と密接に関わる免疫応答、とりわけ抗原提示から抗体産生にいたるB細胞の活性化システムと麻酔の関連性を検証することが本研究の目的である。近年の解析から、免疫担当細胞の活性化が免疫の場や細胞内の酸素・エネルギー代謝と不可分に結びついていることが明らかにされつつある。麻酔薬が酸素代謝とエネルギー代謝を結ぶ転写因子hypoxia-inducible factor 1(HIF-1)の活性調節に深く関与することに鑑み、麻酔が免疫担当細胞に誘導される代謝リプログラミングとそれに続くエピゲノム変化にどのような影響を及ぼすか、マウスモデルを用いて検討する。これらの解析により、免疫系という記憶システムに与える麻酔薬の影響を分子レベルで明らかにする事が本研究の目的であった。

3. 研究の方法

研究は、樹立細胞株、遺伝子改変マウスから個体、調整した細胞を用いて進めた。In vitroならびにマウス in vivo実験系を用いて、抗原刺激に反応して胚中心で惹起されるT細胞とB細胞の相互作用や抗体産生を、酸素代謝・HIF-1活性化の観点から検討する。具体的には以下の項目がある。

- A 外来抗原に対するIgM, IgG抗体産生応答に対する麻酔薬・酸素分圧の影響の解明
- B B細胞分化過程に対する麻酔薬・酸素分圧の影響の解明

- C B細胞の生死・増殖・クラススイッチ・形質細胞分化に対する麻酔薬・酸素分圧の影響の解明
- D 胚中心の形成における麻酔薬・酸素分圧の影響の解明
- E エピゲノム、RNA-Seq 解析

4. 研究成果

獲得免疫能への影響の検討に先駆けて細胞内代謝様式の変化(リプログラミング)を指標として、炎症応答におけるマクロファージ活性化の分子機序について解析を行った。炎症刺激直後に解糖活性の上昇が認められ、炎症マーカーの発現上昇や低酸素誘導性因子 HIF-1 の活性化を経て、ミトコンドリア呼吸がほぼ抑制された代謝モードへと移行した。ミトコンドリア呼吸鎖複合体の機能は正常に保たれており、基質供給に関わる経路の遮断により炎症物質除去後も長時間にわたり代謝リプログラミングが維持されると考えられた。

マクロファージおよび単球細胞では、炎症性サイトカインの影響により HIF-1 が活性化し、これによって NF- κ B 経路シグナリング経路を介した iNOS の発現および活性が誘導される。その結果、一酸化窒素 (NO) が生成され、これが過剰に生成されると肝臓への障害が引き起こされるとの報告が存在されている。この NF- κ B-iNOS シグナリング経路は、免疫細胞の活性化制御において重要な役割を担っているのであるが、ラットの初代培養肝細胞とマクロファージにおいては、HIF が NO 生成にどのような影響を及ぼすかについて検討を行った。その結果、低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素阻害剤 (HIF-PHI) である Roxadustat が、HIF-1 依存的なインターロイキン-1 (IL-1) の活性化シグナル伝達経路を抑制することを明らかにしていた。今年度はこれに加えて本邦で臨床使用されている他の HIF-PHI を用いて同様の検討を行い Roxadustat と同様の結果を得つつある。

酸素ホメオスタシスの異常が免疫応答、特に B 細胞による抗体産生に影響を及ぼすか否かを明らかにするために、HIF1 の負の制御因子である Vhl を B 細胞特異的に欠損させたマウスを樹立し解析に取り組んだ。B 細胞特異的 Vhl 欠損マウスは骨髄における B 細胞分化が障害を受け、末梢の B 細胞数が激減すると共に、定常状態における抗体レベルが著しく低下することが明らかとなった。

小胞輸送制御因子である Arf1 を B 細胞特異的に欠損させたマウス (以下、Arf1-BKO マウス) は骨髄における B 細胞分化は正常に進む一方、末梢における B 細胞数の低下が確認された。さらに、外来性のタンパク質抗原である卵白アルブミン (OVA) に対する抗体産生がほぼ完全に消失していた。In vitro において抗 CD40 抗体と IL-4 によって B 細胞を活性化させたところ Arf1-BKO 由来 B 細胞で高頻度に細胞死が誘導されており、その背景に HIF1 経路の活性低下が存在することが明らかとなった (論文投稿中)。以上の知見は、Arf1-HIF1 軸が B 細胞の活性化過程で必須の役割を果たすことを強く示唆する。

RNA-Seq データ解析に必要なプログラム群を検討した。Common Workflow Language (CWL) で記述することで、多様なコンピュータ環境においてそれらのプログラムがシステムそのものにインストールする必要なく Docker などの仮想環境上で実行可能なワークフローとして利用可能とした。

RNA-Seq データ解析の利用が広まっている中、そのリファレンスに使用する遺伝子セットの検討を、公共データベースより作成した低酸素ストレス前後の RNA-Seq データセットを用いて行った。タンパク質コード配列だけでなく、より多くの non-coding RNA の配列データを用いることで、これまで知られていない低酸素ストレスによる遺伝子発現変化が多数確認できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 23件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 21件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Tabata Yoshiteru, Matsuo Yoshiyuki, Fujii Yosuke, Ohta Atsufumi, Hirota Kiichi | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Rapid detection of single nucleotide polymorphisms using the MinION nanopore sequencer: a feasibility study for perioperative precision medicine | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 JA Clinical Reports | 6. 最初と最後の頁 17 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40981-022-00506-7 | 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 Komiya Shinnosuke, Matsuo Yoshiyuki, Nakagawa So, Morimoto Yoshiharu, Kryukov Kirill, Okada Hidetaka, Hirota Kiichi | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 MinION, a portable long-read sequencer, enables rapid vaginal microbiota analysis in a clinical setting | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 BMC Medical Genomics | 6. 最初と最後の頁 68 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12920-022-01218-8 | 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 Hashimoto Daisuke, Satoi Sohei, Ishikawa Hideki, Kodera Yasuhiro, Kamei Keiko, Hirano Satoshi, Fujii Tsutomu, Uemura Kenichiro, Tsuchida Akihiko, Yamada Suguru, Yamamoto Tomohisa, Hirota Kiichi, Sekimoto Mitsugu | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Efficacy of active hexose correlated compound on survival of patients with resectable/borderline resectable pancreatic cancer: a study protocol for a double-blind randomized phase II study | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Trials | 6. 最初と最後の頁 135 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13063-021-05934-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 - |
| 1. 著者名 Uba Takeo, Matsuo Yoshiyuki, Sumi Chisato, Shoji Tomohiro, Nishi Kenichiro, Kusunoki Munenori, Harada Hiroshi, Kimura Hideo, Bono Hidemasa, Hirota Kiichi | 4. 巻 59 |
| 2. 論文標題 Polysulfide inhibits hypoxia-elicited hypoxia-inducible factor activation in a mitochondria-dependent manner | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Mitochondrion | 6. 最初と最後の頁 255 ~ 266 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mito.2021.06.007 | 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 Tanimoto Keiji, Hirota Kiichi, Fukazawa Takahiro, Matsuo Yoshiyuki, Nomura Toshihito, Tanuza Nazmul, Hirohashi Nobuyuki, Bono Hidemasa, Sakaguchi Takemasa | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro by suppressing its receptor, angiotensin-converting enzyme 2, via aryl-hydrocarbon receptor signal | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 16629 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-96109-w | 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 Hirota Kiichi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Special Issue: Hypoxia-Inducible Factors: Regulation and Therapeutic Potential | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biomedicines | 6. 最初と最後の頁 1768 ~ 1768 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9121768 | 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 Hirota Kiichi | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 Hypoxia-dependent signaling in perioperative and critical care medicine | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Anesthesia | 6. 最初と最後の頁 741 ~ 756 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-021-02940-w | 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 Hirota Kiichi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 HIF- Prolyl Hydroxylase Inhibitors and Their Implications for Biomedicine: A Comprehensive Review | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biomedicines | 6. 最初と最後の頁 468 ~ 468 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9050468 | 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 Grapotte, M.; Saraswat, M.; Bessiere, C.; Menichelli, C.; Ramilowski, J.A.; Severin, J.; Hayashizaki, Y.; Itoh, M.; Tagami, M.; Murata, M., et al. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Discovery of widespread transcription initiation at microsatellites predictable by sequence-based deep neural network | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 3297 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23143-7 | 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 Nakano Michiharu, Hirakawa Hideki, Fukai Eigo, Toyoda Atsushi, Kajitani Rei, Minakuchi Yohei, Itoh Takehiko, Higuchi Yohei, Kozuka Toshiaki, Bono Hidemasa, Shirasawa Kenta, Shiraiwa Ippei, Sumitomo Katsuhiko, Hisamatsu Tamotsu, Shibata Michio, Isobe Sachiko, Taniguchi Kenji, Kusaba Makoto | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 A chromosome-level genome sequence of Chrysanthemum seticuspe, a model species for hexaploid cultivated chrysanthemum | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Communications Biology | 6. 最初と最後の頁 1167 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-021-02704-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 Oka Kaori, Bono Hidemasa, Kuroiwa Asato, Fujioka Shusuke, Shimizu Atsushi, Katsu Yoshinao, Miura Kyoko | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Diversification of mineralocorticoid receptor genes in a subterranean rodent, the naked mole-rat | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Molecular Endocrinology | 6. 最初と最後の頁 299-311 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JME-20-0325 | 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 Oka, K.; Fujioka, S.; Kawamura, Y.; Komohara, Y.; Chujo, T.; Sekiguchi, K.; Yamamura, Y.; Oiwa, Y.; Omamiuda-Ishikawa, N.; Komaki, S., et al. | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Resistance to chemical carcinogenesis induction via a dampened inflammatory response in naked mole-rats | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Communications Biology | 6. 最初と最後の頁 287 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03241-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 Ono Yoko, Bono Hidemasa | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Multi-Omic Meta-Analysis of Transcriptomes and the Bibliome Uncovers Novel Hypoxia-Inducible Genes | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biomedicines | 6. 最初と最後の頁 582 ~ 582 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9050582 | 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 Sakamoto Takuma, Sasaki Shunya, Yamaguchi Nobuki, Nakano Miho, Sato Hiroki, Iwabuchi Kikuo, Tabunoki Hiroko, Simpson Richard J., Bono Hidemasa | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 De novo transcriptome analysis for examination of the nutrition metabolic system related to the evolutionary process through which stick insects gain the ability of flight (Phasmatodea) | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 BMC Research Notes | 6. 最初と最後の頁 182 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13104-021-05600-0 | 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 Suzuki Takayuki, Ono Yoko, Bono Hidemasa | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Comparison of Oxidative and Hypoxic Stress Responsive Genes from Meta-Analysis of Public Transcriptomes | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biomedicines | 6. 最初と最後の頁 1830 ~ 1830 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines9121830 | 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 Yokoi Kakeru, Tsubota Takuya, Jouraku Akiya, Sezutsu Hideki, Bono Hidemasa | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Reference Transcriptome Data in Silkworm Bombyx mori | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Insects | 6. 最初と最後の頁 519 ~ 519 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/insects12060519 | 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 Nakada-Honda Narumi、Cui Dan、Matsuda Satoshi、Ikeda Eiji | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Intravenous injection of cyclophilin A realizes the transient and reversible opening of barrier of neural vasculature through basigin in endothelial cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 19391 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98163-w | 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 Maruyama Masato、Nakano Yousuke、Nishimura Takuya、Iwata Ryoichi、Matsuda Satoshi、Hayashi Mikio、Nakai Yuki、Nonaka Masahiro、Sugimoto Tetsuo | 4. 巻 44 |
| 2. 論文標題 PC3-secreted microprotein is expressed in glioblastoma stem-like cells and human glioma tissues | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin | 6. 最初と最後の頁 910-919 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00868 | 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 広田 喜一 | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 虚血・阻血による臓器障害メカニズムと耐性獲得戦略 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Life Support and Anesthesia | 6. 最初と最後の頁 7-13 |
| 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 Sakai T、Matsuo Y、Okuda K、Hirota K、Tsuji M、Hirayama T、Nagasawa H | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Development of antitumor biguanides targeting energy metabolism and stress responses in the tumor microenvironment. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Sci Rep | 6. 最初と最後の頁 4852 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83708-w | 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 Kida N, Matsuo Y, Hashimoto Y, Nishi K, Tsuzuki-Nakao T, Bono H, Maruyama T, Hirota K, Okada H | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Cigarette Smoke Extract Activates Hypoxia-Inducible Factors in a Reactive Oxygen Species-Dependent Manner in Stroma Cells from Human Endometrium | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Antioxidants | 6. 最初と最後の頁 48 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox10010048 | 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 H. Bono, K. Hirota | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Meta-Analysis of Hypoxic Transcriptomes from Public Databases | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biomedicines | 6. 最初と最後の頁 E10 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines8010010 | 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 Hirota Kiichi | 4. 巻 8 |
| 2. 論文標題 Basic Biology of Hypoxic Responses Mediated by the Transcription Factor HIFs and Its Implication for Medicine | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biomedicines | 6. 最初と最後の頁 E32 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines8020032 | 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 松川 志乃, 広田 喜一 | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 周術期炎症マーカー：現状と課題，今後の展望 炎症応答の一步先へ | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Life Support and Anesthesia | 6. 最初と最後の頁 852-857 |
| 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 広田 喜一 | 4. 巻 274 |
| 2. 論文標題 ミトコンドリアの酸素代謝異常と疾患 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 医学のあゆみ | 6. 最初と最後の頁 248-252 |
| 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 広田 喜一 | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 局所麻酔薬 / プロポフォルとミトコンドリア障害 : HIF-1活性化による障害軽減の可能性 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Anet | 6. 最初と最後の頁 15-19 |
| 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 - |

[学会発表] 計4件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Mami Sumiyoshi, Yui Kotani, Yoichi Maekawa, and Satoshi Matsuda |
| 2. 発表標題 T-lineage specific Arf-deficient mice are susceptible to Leishmania major infection |
| 3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 住吉 麻実、小谷 唯、笹田 萌未、鈴江 一友、金保 安則、渡邊 利雄、松田 達志 |
| 2. 発表標題 Arf欠損T細胞におけるTCR刺激依存的なアポトーシス亢進の分子機構 |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小谷 唯、住吉 麻実、笹田萌未、渡邊 利雄、松田 達志 |
| 2. 発表標題 肥満細胞における低分子量Gタンパク質Arf1の機能解明 |
| 3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 広田 喜一 |
| 2. 発表標題 ポリサルファイド(H ₂ S _n)が細胞機能に与える影響の探究- Exploring the effects of polysulfide (H ₂ S _n) on cell function |
| 3. 学会等名 第93回日本生化学会大会(招待講演) |
| 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 | 松田 達志 (MATSUDA Satoshi) (00286444) | 関西医科大学・医学部・准教授 (34417) | |
| 研究分担者 | 坊農 秀雅 (BONO Hidemasa) (20364789) | 広島大学・統合生命科学研究科(理)・特任教授 (15401) | |
| 研究分担者 | 松尾 禎之 (MATSUO Yoshiyuki) (50447926) | 関西医科大学・医学部・講師 (34417) | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|