

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K07349

研究課題名(和文) 脂肪肝を背景にしたエンドトキシン過剰反応における膜脂質構造と分子間接着因子の関与

研究課題名(英文) Role of membrane lipid-modulated signal transductions in endotoxin hyperresponse of fatty livers

研究代表者

Qin XianYang (Qin, Xian-Yang)

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・研究員

研究者番号：60756815

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)：脂肪肝を背景に、細菌性エンドトキシンの過剰反応が亢進し、炎症や線維化が惹起され、非アルコール性脂肪性肝疾患(NASH)の病態形成に重要である。分子間接着因子トランスグルタミナーゼ(TG2)は、Gln-Lys残基間に架橋結合を形成する酵素で、多彩な生理的・病理的現象に深く関わる。本研究では、敗血症関連肝障害やNASHの病態進展において、F4/80陽性の肝マクロファージ細胞でのTG2活性化が観察された。マルチオミクス解析を用いて、肝ホスファチジルエタノールアミンに依存した膜シグナルネットワークを構築した。TG2阻害剤によって、敗血症関連肝障害やNASHの病態進展への保護作用を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

正常肝組織では、TG2の発現が観察されたが、顕著なTG2の活性化は見られなかった。それに対して、敗血症関連肝障害やNASHマウスにおいて、肝マクロファージに特異的にTG2の活性化が観察された。TG2は特定の組織環境において異なる機能を持つことが示唆された。TG2活性化を指標としたマクロファージの追跡は、敗血症性や脂肪性肝炎の発症機序の解明並びに新規治療法の開発に繋がると期待される。

研究成果の概要(英文)：Nonalcoholic steatohepatitis (NASH), characterized by accumulation of lipids and oxidative stress in the hepatocytes and continual liver damage, is believed will soon be the leading etiology of liver fibrosis and HCC. Hyperresponsivity to lipopolysaccharide (LPS) in fatty liver indicated to contribute to the progression of NASH, including hepatic inflammation and fibrosis, was observed in high-fat diet (HFD) mice compared with chow-fed mice. Transglutaminase (TG2) is a crosslinking enzyme that forms a covalent bond between lysine and glutamine. In this study, enhanced TG2 activation was selectively observed in liver macrophages in LPS-induced liver injury mouse models. By integrating lipidome, proteome and transcriptome analyses, a hepatic phosphatidylethanolamine-related membrane signaling network was established in NASH mouse models. Finally, liver protective functions were observed with TG2 activity inhibitors in sepsis-related liver injury and obesity and NASH mouse models.

研究分野：病態医化学

キーワード：非アルコール性脂肪性肝炎 脂肪肝 トランスグルタミナーゼ エンドトキシン 微小環境 マルチオミクス解析 酸化ストレス コーンオリゴペプチド

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ウイルス性慢性肝炎、アルコール性肝疾患や非アルコール性脂肪性肝疾患 (NASH) などにより、持続的な肝障害が引き起こされると、肝細胞の壊死と病理的な再生が繰り返され、がん遺伝子の持続活性化が肝線維化、肝硬変および肝がんの発症につながる (Dauch et al., Nat Med, 2016)。抗肝炎ウイルス治療法の進捗によりウイルス肝炎関連肝がんが減少しているのに対し、NASH などのメタボリックシンドローム肝がんの発症が増加している (Starley et al. Hepatology, 2010)。脂質代謝は、細胞増殖のエネルギー提供 (Carroll et al. Cancer Cell, 2015)、CD4 陽性 T 細胞の細胞死の誘導 (Ma et al. Nature, 2016)、NF- κ B や Wnt/ β -catenin シグナルの制御 (Li et al. Cell Stem Cell, 2017) など多彩な機能を有するのに対し、動物実験では高脂肪食 (HFD) 単独では肝障害を引き起こさない。しかし脂肪肝を背景に、病理的小胞体ストレス (Nakagawa et al. Cancer Cell, 2014) や腸管に由来する細菌性のエンドトキシン (Lipopolysaccharide; LPS) の過剰反応 (Imajo et al. Cell Metab, 2012) が亢進し、炎症や線維化が惹起され、NASH の病態形成並びに肝がんへの進展に重要であると思われる。しかしその分子機構について、特に脂質代謝リモデリングの直接的な影響 (direct impact) に関する研究が少ない。例えば、細胞膜マイクロドメインの一種である脂質ラフトは主に飽和脂肪酸を含むスフィンゴ脂質とコレステロールから構成され、刺激に応じて集合状態を変化させ、その中に硬くパッキングされた膜タンパク質を介してサイトカインなどのシングル伝達を調節し、造血幹細胞の維持との関連が注目されている (Hermetet et al. Nat Commun, 2019)。

2. 研究の目的

分子間接着因子トランスグルタミナーゼ (TG2) は、Gln-Lys 残基間に架橋結合を形成する酵素ファミリーの代表的分子で、生体構造の安定化に寄与する一方、古くから、細胞の増殖・分化、アポトーシスへの関与が示唆された (Lorand et al. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003)。申請者らは、アルコール性肝障害、細菌・真菌感染肝疾患、アルコール性脂肪性肝炎および NASH などの肝疾患の病態形成過程では TG2 を介する転写因子 Sp1 の架橋不活性化によって肝細胞の生存シグナルに大変重要な役割を持つ肝細胞増殖因子受容体 c-Met の発現が低下し、肝細胞が死に至るという肝細胞死経路を見出した (Tatsukawa et al. Gastroenterology, 2009; Kuo et al. J Cell Physiol, 2012; Shrestha et al. Sci Rep, 2017; Qin et al. FEBS Open Bio, 2018)。本申請は、TG2 活性化を指標として、肥満に伴う脂質代謝リモデリングによる制御される細胞シグナル経路の同定、及び脂肪肝においてエンドトキシン過剰反応への影響の解明と治療法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 動物と細胞モデルの構築

13 週間の高脂肪食飼育による肥満マウスを作製した。生後 2 日のマウスに、ストレプトゾトシンを投与し糖尿病マウスを誘導し、4 週齢から高脂肪食で 5 週間もしくは 8 週間飼育し NASH 病態マウスを作製した。正常食 (chow) もしくは高脂肪食 (HFD) を 4 週間と 12 週間投与し、低濃度 LPS (0.25 mg/kg) を腹部注射し、LPS 誘導性 NASH マウスモデルを構築した。高濃度 LPS (10 mg/kg もしくは 30 mg/kg) を腹部注射し、敗血症関連肝障害モデルを構築した。LPS 投与前後の異なる時期に、TG2 阻害剤シスタミン (CTM) を腹部注射により投与した。クロドロン酸内包リポソーム投与によりマクロファージ排除マウスを作製した。肥満モデルと NASH モデルにおいて、高脂肪食飼育の最後の 2 週間には、コーンオリゴペプチド (500mg/kg) を 1 日 1 回経口投与した。対照群として、生理食塩水を投与したマウスモデル、もしくは肥満を伴わない肝内に脂質が蓄積される 30 時間絶食マウスモデルを作製した。ヒト肝がん細胞 JHH7、正常肝細胞 Hc とマウスマクロファージ細胞 Raw264.7 を用いて、LPS 応答性への影響において肝細胞とマクロファージとの相互作用を評価した。

(2) TG2 活性評価と生化学検査

TG2 基質プローブであるピオチン化ペンチルアミン (5BAPA) を腹部注射したマウスの凍結肝組織を回収し、TRITC 標識ストレプトアビジンを用いた免疫染色により TG2 の活性化を評価した。Dihydroethidium (DHE) 染色により肝の酸化ストレスを評価した。血中肝障害マーカー ALT、AST や LDH により肝障害を評価した。

(3) マルチオミクス解析

リポドーム解析：新鮮凍結肝組織にメタノールを加えて組織を破碎し、クロロホルム、メタノール、水等を用いた液-液分配法である Bligh & Dyer 法により総脂質を抽出した。その総脂質画分の一部をさらに陰イオン交換カラムにより酸性リン脂質画分を精製・回収した。抽出した脂質画分は窒素ガスで乾固の後、メタノールに再溶解し、LC-ESI/MS/MS によるマルチリン脂質解析を実施した。得られたピークから面積値を算出後、内部標準物質並びに組織重量で補正した。

プロテオーム解析：全細胞 lysate もしくは超遠心により細胞質分画 (上清) と細胞膜分画 (ペ

レット)を抽出し、QExactive 質量分析装置を用いた nLC-MS/MS 解析によりタンパク質を網羅的に定量した。トランスクリプトーム解析: NovaSeq 6000 システムを用いた RNA-seq 解析により遺伝子発現を網羅的に定量した。

(4) バイオインフォマティクス解析

IPA (Ingenuity Pathway Analysis) パスウェイ解析を用いた知識依存型解析と TA0-Gen アルゴリズムを用いたベイジアン解析を用いたデータ駆動型解析を実施し、脂質・タンパク質・遺伝子間のシグナル伝達ネットワークを構築した。TCGA データベースを用いて特徴因子と HCC 予後との関連を調べた。

4. 研究成果

(1) 急性と慢性肝障害マウスにおいて TG2 活性の評価

正常肝組織では、血管内皮細胞において TG2 の発現が観察されたが、顕著な TG2 の活性化は見られなかった。LPS が濃度依存的に F4/80 陽性の肝マクロファージ細胞において TG2 活性化を誘導することが確認できた。クロドロン酸内包リポソーム投与により肝組織中のマクロファージを排除し、LPS による TG2 活性化への抑制効果を見出した。正常肝組織では、低濃度 LPS 投与により肝障害と TG2 活性化の誘導効果が見られず、12 週間高脂肪食飼育したマウスの肝組織では酸化ストレスと肝障害の増加とともに TG2 の活性化の増加が見られた(図 1)。8 週間高脂肪食飼育した NASH マウスの肝組織でも、TG2 活性化の増加を見出した。それに対して、4 週間高脂肪食飼育したマウスの肝組織ではそれらの効果が見られなかった。

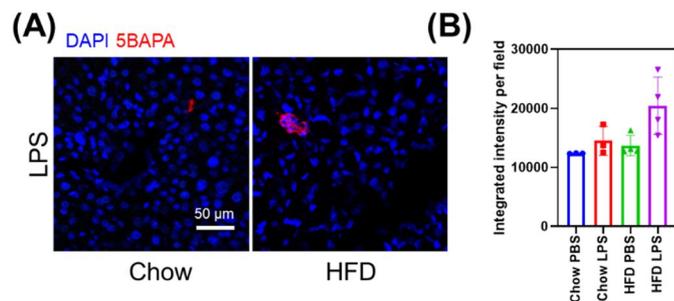


図 1 脂肪肝において低濃度 LPS 刺激に対する TG2 活性化の亢進。(A)

5BAPA の染色 ; (B) 5BAPA の定量

(2) マルチオミクス解析を用いた脂肪性肝炎関連膜シグナルネットワークの構築

低濃度 LPS 刺激高脂肪食マウスと NASH マウスの肝組織を回収し、リピドーム・プロテオーム・トランスクリプトームのマルチオミクス解析により脂質・膜タンパク質・遺伝子発現を網羅的に定量した。肝ホスファチジルエタノールアミン (Phosphatidylethanolamine; PE) の総量は chow 飼育マウスでは低濃度 LPS に反応しないのに対し、低濃度 LPS 刺激高脂肪食マウス並びに NASH マウスでは共通に増加した。肝 PE 関連遺伝子と細胞膜に蓄積する肝 PE 関連タンパク質を抽出し、IPA パスウェイ解析により “Epithelial Adherens Junction Signaling” シグナル経路は PE 関連シグナル経路として同定し、PE-CFL1-LIMK1 との脂質・膜局在タンパク質・遺伝子間のシグナル伝達ネットワークの存在を見出した。JHH7 細胞と Raw264.7 細胞を用いて、ホスファチジルエタノールアミン(PE) 処理による LPS 応答性への影響を検証した。

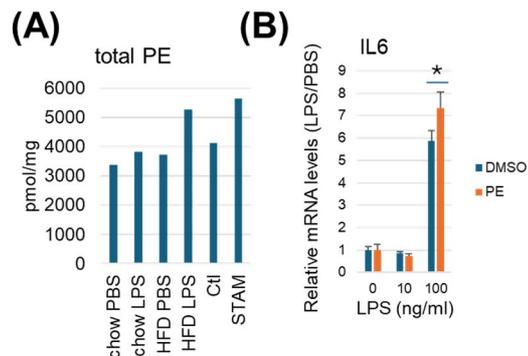


図 2 ホスファチジルエタノールアミン (PE) による LPS

刺激に対する過剰反応 (A) 肝 PE 総量 ; (B) Raw264.7 細胞

の IL6 遺伝子発現の定量

IL-6 遺伝子発現は PE の前処理により LPS 刺激に対する反応性が有意に増加した (図 2)

(3) TG2 阻害剤による敗血症性肝障害への抑制効果

5BAPA を投与したマウスの凍結肝切片を用いて、LPS を刺激したマウスの肝組織において CTM 投与による TG2 の活性化への抑制が確認できた。発症早期に CTM を腹部注射したマウスでは、LPS による致死性敗血症への保護効果が見られたが、後期 CTM 投与ではその効果が見られなかった。そこで異なる時点に回収した肝・腎・肺組織を用いて nLC-MS/MS プロテオーム解析を行い、早期 CTM 投与により肝・腎組織での過剰免疫反応、特に IFN- シグナルの活性化が強く抑制された (図 3)。RNA-seq 解析を用いて、クロドロン酸内包リポソーム投与によりマクロファージ排除したマウスと CTM 投与マウスにおいて、LPS 刺激による肝組織中の遺伝子発現変化を比較し、LPS 刺激に対する同様な炎症抑制効果を示した。CTM による敗血症への保護効果はステージ・臓器依存であり、TG2 は特定の組織環境において異なる機能を持つことが示唆された。さらに、Raw264.7 細胞において LPS 処理により TG2 の架橋酵素活性と遺伝子・タンパク質発現が有意に増加した。また、LPS で刺激したマクロファージの培地から得られた上清を用いて、条件培地 (CM) を作成

した。この CM は正常肝細胞 Hc の IL-6 遺伝子を強く誘導したが、CTM 添加により有意に抑制された。これらの結果から、TG2 は LPS-TLR シグナルカスケードだけでなく、LPS 刺激による分泌されるサイトカインやその下流受容体シグナルカスケード、そして炎症微小環境においてマクロファージと肝細胞との細胞間相互作用にも関与していることが示唆された。

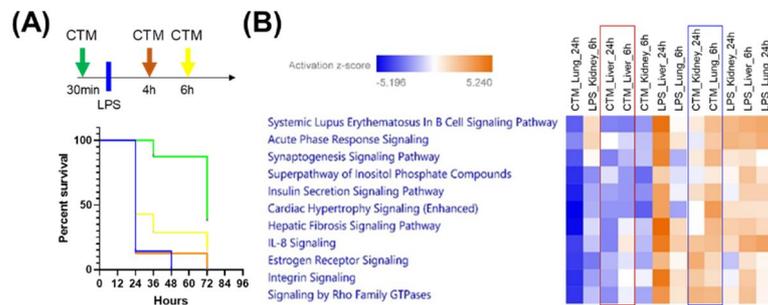


図 3 TG2 阻害剤 CTM による敗血症性肝障害への抑制 (A) 敗血症による死亡率の低減 ; (B) プロテオーム解析によるタンパク質発現プロファイリング

(4) コーンオリゴペプチドによる肥満と NASH への抑制効果

これまでに培養細胞系を用いた研究で活性酸素産生能が高い病原性カンジダ菌やアラキドン酸による TG2 活性化を介した肝細胞死の誘導に対する抑制効果を有するコーンオリゴペプチドを用いて、肥満や NASH の病態進展への影響を評価した。対照群に比べ、コーンオリゴペプチドの経口投与による肥満マウスの体重の減少、肝臓への脂質蓄積と酸化の改善、炎症・細胞障害の抑制などの肝保護作用を見出した。NASH 病態 STAM マウスにおいて、コーンオリゴペプチドは NASH マウスの体重増加、肝組織中炎症関連分子 Mcp1 の遺伝子発現や肝線維化の指標となる肝星細胞の活性化やコラーゲンの産生を強く抑制した。さらに、プロテオーム解析を用いて、コーンオリゴペプチドの分子標的としてサーチュイン (Sirtuin) シグナル経路を同定した。特に、コーンオリゴペプチドは、ミトコンドリア Sirt3/5 の遺伝子発現を選択的に抑制することを明らかにした。

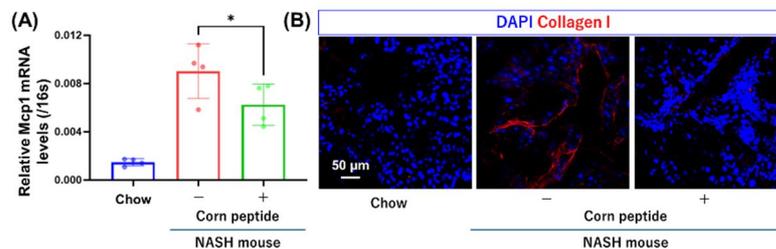


図 4 コーンオリゴペプチドによる肥満と NASH への抑制 (A) 肝組織中炎症マーカー-Mcp1 遺伝子の発現量 ; (B) 肝線維化マーカー型コラーゲンの染色像

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 13件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Qin XY, Furutani Y, Yonezawa K, Shimizu N, Kato-Murayama M, Shirouzu M, Xu Y, Yamano Y, Wada A, Gailhouse L, Shrestha R, Takahashi M, Keillor JW, Su T, Yu W, Fujii S, Kagechika H, Dohmae N, Shirakami Y, Shimizu M, Masaki T, Matsuura T, Suzuki H, Kojima S | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Targeting transglutaminase 2 mediated exostosin glycosyltransferase 1 signaling in liver cancer stem cells with acyclic retinoid | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Cell Death and Disease | 6. 最初と最後の頁 358 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-023-05847-4 | 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 該当する |
| 1. 著者名 Furutani Y, Hirano Y, Toguchi M, Higuchi S, Qin XY, Yanaka K, Sato-Shiozaki Y, Takahashi N, Sakai M, Kongpracha P, Suzuki T, Dohmae N, Kukimoto-Niino M, Shirouzu M, Nagamori S, Suzuki H, Kobayashi K, Masaki T, Koyama H, Sekiba K, Otsuka M, Koike K, Kohara M, Kojima S, Kakeya H, Matsuura T | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 A small molecule iCDM-34 identified by in silico screening suppresses HBV DNA through activation of aryl hydrocarbon receptor | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Cell Death Discovery | 6. 最初と最後の頁 467 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-023-01755-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 Qin XY, Shirakami Y, Honda M, Yeh SH, Numata K, Lai YY, Li CL, Wei F, Xu Y, Imai K, Takai K, Chuma M, Komatsu N, Furutani Y, Gailhouse L, Aikata H, Chayama K, Enomoto M, Tateishi R, Kawaguchi K, Yamashita T, Kaneko S, Nagaoka K, Tanaka M, Sasaki Y, Tanaka Y, Baba H, Miura K, Ochi S, Masaki T, et al | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Serum MYCN as a predictive biomarker of prognosis and therapeutic response in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of 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) 10.1002/ijc.34893 | 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 Xu Yali, Su Ting, Mishra Hricha, Ando Reiko, Furutani Yutaka, Lu Jun, Cai Muiyi, Suzuki Harukazu, Yu Wenkui, Qin Xian-Yang | 4. 巻 72 |
| 2. 論文標題 Corn Oligopeptide Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Regulating the Sirtuin Signaling Pathway | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry | 6. 最初と最後の頁 6360 ~ 6371 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.3c09058 | 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 Yoshida Mitsunori, Kwon Andrew Taejun, Qin Xian-Yang, Nishimura Hajime, Maeda Shiori, Miyamoto Yuji, Yoshida Yasuhiro, Hoshino Yoshihiko, Suzuki Harukazu | 4. 巻 15 |
| 2. 論文標題 Transcriptome analysis of long non-coding RNAs in Mycobacterium avium complex-infected macrophages | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Immunology | 6. 最初と最後の頁 1374437 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2024.1374437 | 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 SONE Hideko, QIN Xian-Yang, HAYAMIZU Kohsuke, FUJIBUCHI Wataru, NAKAO Yoichi | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 Integrative Approaches of Bioassay and Computational Analysis for Discovering Potential Bioactive Compounds and Predictive Toxicity | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology | 6. 最初と最後の頁 S131 ~ S133 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.68.S131 | 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 Xu Yali, Duan Jianfeng, Wang Dacheng, Liu Jiali, Chen Xiancheng, Qin Xian-Yang, Yu Wenkui | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Akkermansia muciniphila Alleviates Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome in Mice | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Metabolites | 6. 最初と最後の頁 194 ~ 194 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo13020194 | 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 Otsuka Satoshi, Qin Xian-Yang, Wang Wenlong, Ito Tomohiro, Nansai Hiroko, Abe Kuniya, Fujibuchi Wataru, Nakao Yoichi, Sone Hideko | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 iGEM as a human iPS cell-based global epigenetic modulation detection assay provides throughput characterization of chemicals affecting DNA methylation | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 6. 最初と最後の頁 6663 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-33729-4 | 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 Qin Xian-Yang, Mendoza-Parra Marco Antonio, Shirakami Yohei | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Editorial: Cancer and nutrients: new chemicals, signals, and biomarker-based therapy | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Oncology | 6. 最初と最後の頁 190065 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2023.1190065 | 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 Fujii Shinya, Miura Takahiro, Oikawa Tsuyoshi, Qin Xian-Yang, Kojima Soichi, Kagechika Hiroyuki | 4. 巻 43 |
| 2. 論文標題 Design, synthesis and antitumor activity of phthalazine-1,4-dione-based menaquinone analogs | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters | 6. 最初と最後の頁 128065 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.128065 | 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 Gailhouse Luc, Sudoh Masayuki, Qin Xian-Yang, Watashi Koichi, Wakita Takaji, Ochiya Takahiro, Matsuura Tomokazu, Kojima Soichi, Furutani Yutaka | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Epigenetic reprogramming promotes the antiviral action of IFN in HBV-infected cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Cell Death Discovery | 6. 最初と最後の頁 130 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41420-021-00515-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 Inoue Ikuyo, Qin Xian-Yang, Masaki Takahiro, Mezaki Yoshihiro, Matsuura Tomokazu, Kojima Soichi, Furutani Yutaka | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Latency-associated Peptide Degradation Fragments Produced in Stellate Cells and Phagocytosed by Macrophages in Bile Duct-ligated Mouse Liver | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Histochemistry and Cytochemistry | 6. 最初と最後の頁 723 ~ 730 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/00221554211053665 | 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 Furutani Yutaka, Toguchi Mariko, Higuchi Shoko, Yanaka Kaori, Gailhouste Luc, Qin Xian-Yang, Masaki Takahiro, Ochi Sae, Matsuura Tomokazu | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Establishment of a Rapid Detection System for ISG20-Dependent SARS-CoV-2 Subreplicon RNA Degradation Induced by Interferon- | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 11641 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222111641 | 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 Kikegawa Mami, Qin Xian-Yang, Ito Tomohiro, Nishikawa Hiromi, Nansai Hiroko, Sone Hideko | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 Early Transcriptomic Changes upon Thalidomide Exposure Influence the Later Neuronal Development in Human Embryonic Stem Cell-Derived Spheres | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 5564 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21155564 | 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 Su Ting, Qin Xian-Yang, Furutani Yutaka | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Transglutaminase 2 as a Marker for Inflammation and Therapeutic Target in Sepsis | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 1897 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22041897 | 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 Su Ting, Qin Xian-Yang, Dohmae Naoshi, Wei Feifei, Furutani Yutaka, Kojima Soichi, Yu Wenkui | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Inhibition of Ganglioside Synthesis Suppressed Liver Cancer Cell Proliferation through Targeting Kinetochores Metaphase Signaling | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Metabolites | 6. 最初と最後の頁 167 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo11030167 | 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 Qin Xian-Yang, Gailhouste Luc | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Non-Genomic Control of Dynamic MYCN Gene Expression in Liver Cancer | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Oncology | 6. 最初と最後の頁 618515 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fonc.2020.618515 | 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12件(うち招待講演 2件/うち国際学会 1件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 秦咸陽 |
| 2. 発表標題 肝がんの治療と予後予測における血中MYCN測定の臨床的意義 |
| 3. 学会等名 第63回日本臨床化学会(招待講演) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 秦咸陽、古谷裕、松浦知和、鈴木治和 |
| 2. 発表標題 空間オミクス解析を用いた脂肪性肝炎による肝がん微小環境の解明とレチノイン酸シグナルの追跡 |
| 3. 学会等名 第377回脂溶性ビタミン総合研究委員会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 秦咸陽 |
| 2. 発表標題 肝がん幹細胞マーカーMYCNの発見から創薬へ |
| 3. 学会等名 第887回千葉県がんセンター研究所集談会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 秦成陽 |
| 2. 発表標題 ガングリオシド合成を標的とした肝がん細胞増殖の抑制 |
| 3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会第27回学術集会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Xian-Yang Qin |
| 2. 発表標題 Chemoprevention by vitamin A and its derivatives |
| 3. 学会等名 22nd IUNS- International Congress of Nutrition (22nd IUNS-ICN) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 秦成陽, 小嶋聡一 |
| 2. 発表標題 トランスグルタミナーゼ2を標的とする肝がん幹細胞の増殖制御と分子機構解明 |
| 3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 秦成陽, 白上洋平, 清水雅仁, 古谷裕, 政木隆博, 松浦知和, 小嶋聡一 |
| 2. 発表標題 血中MYCNを指標として非環式レチノイドによる肝がん再発予防予測の後ろ向き試験 |
| 3. 学会等名 日本レチノイド研究会第32回学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 秦咸陽, Ting Su, 古谷裕, 小嶋聡一 |
| 2. 発表標題 トランスグルタミナーゼを標的とした敗血症治療への応用と分子基盤の理解 |
| 3. 学会等名 第23回トランスグルタミナーゼ研究会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Xian-Yang Qin |
| 2. 発表標題 Serum MYCN as a predictive biomarker of prognosis and therapeutic response in the prevention of hepatocellular carcinoma |
| 3. 学会等名 JDDW 2021 KOBE |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 秦咸陽、古谷裕 |
| 2. 発表標題 分子間接着因子活性化のin vivoイメージングによるエンドトキシン刺激肝臓の微小環境解析 |
| 3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 秦咸陽、小嶋聡一 |
| 2. 発表標題 肝がんの診断と予後予測における組織中・血中MYCN発現の臨床的意義 |
| 3. 学会等名 日本がん分子標的治療学会第24回学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 秦成陽、古谷裕、小嶋聡一 |
| 2. 発表標題 非環式レチノイドによる肝癌幹細胞排除における細胞内局在に依存したトランスグルタミナーゼ2の活性制御 |
| 3. 学会等名 日本レチノイド研究会第31回学術集会 |
| 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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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