

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：17401

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(B））

研究期間：2020～2023

課題番号：20KK0185

研究課題名（和文）タイ肝吸虫感染による胆管細胞癌のエピゲノムと代謝表現型の解析

研究課題名（英文）Analysis of epigenome and metabolic phenotypes in Thai liver fluke-associated cholangiocarcinoma

研究代表者

中尾 光善（NAKAO, MITSUYOSHI）

熊本大学・発生医学研究所・教授

研究者番号：00217663

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,300,000円

研究成果の概要（和文）：タイ国の特定の地域では、寄生虫による胆管細胞癌（CCA）と糖尿病の合併例が多いことが報告されている。エピゲノム制御の観点からCCAの代謝特性を解明し、その分子病態に基づいた癌の診断・制御法の開発に迫ることを目的とした。癌細胞における代謝とエピゲノムのリプログラミングが注目されているが、その分子機序には不明な点が多い。本研究ではエピゲノム機構による代謝戦略の切り替えという、新たな観点から癌代謝を捉えた。胆管癌細胞において、微小環境の高グルコースと酸化ストレス、乳酸アシドーシスが代謝型と表現型のリモデリングを促進する機序を明らかにして、腫瘍生物学的な意義の解明を目指した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タイ国の特定の地域では、寄生虫による胆管細胞癌（CCA）と糖尿病の合併例が多いことが報告されている。国際共同研究として、エピゲノム制御の観点からCCAの代謝特性を解明し、その分子病態に基づいた癌の診断・制御法の開発に迫ることを目的とした。胆管癌細胞において、微小環境の高グルコースと酸化ストレス、乳酸アシドーシスが代謝型と表現型のリモデリングを促進する機序を明らかにした。熊本大学とコンケン大学の大学間交流協定とDouble Degree Program、大学院博士課程学生の受入・学位取得を実施した。

研究成果の概要（英文）：It has been reported that in certain regions of Thailand, there are many cases of cholangiocarcinoma (CCA) closely related with parasites and diabetes. The purpose of this study was to elucidate the metabolic characteristics of CCA cells from the perspective of epigenomic regulation, and to approach the development of cancer diagnosis and control methods based on the molecular pathology. Metabolism and epigenome reprogramming in cancer cells have attracted attention, but many aspects of their molecular mechanisms remain unclear. In this study, we looked at cancer metabolism from a new perspective: the switching of metabolic strategies by the epigenome mechanism. We aimed to elucidate the biological significance of tumors by elucidating the mechanisms by which high glucose, oxidative stress, and lactic acidosis in the microenvironment promote metabolic and phenotypic remodeling in cholangiocarcinoma cells.

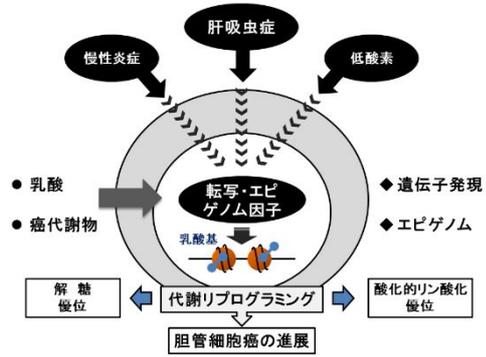
研究分野：腫瘍学およびその関連分野

キーワード：胆管細胞癌 エピゲノム 遺伝子 代謝 高血糖 乳酸アシドーシス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

胆管細胞癌 (cholangiocarcinoma: CCA) は、肝内・肝外の胆管上皮に由来する悪性腫瘍であり、原発性肝癌の 5% 程度を占めている。外科手術や化学療法の難しさのために臨床的に予後不良である。その病因として、日本では閉塞性慢性胆管炎、東南アジアでは寄生虫感染が報告されている。とりわけ、タイ国でのタイ肝吸虫の高感染地域で CCA の発症が極めて多く、社会的に重大な課題である。学術的には寄生虫性発がんのモデルとなり得る。CCA は乏血管性で腫瘍内部が低酸素になるため、標識グルコースを用いた陽電子放出断層撮影で検出されやすい。コンケン大学の Sopit 教授との国際共同研究で、患者検体から樹立した複数の CCA 細胞株を調べたところ、予期しないことに解糖優位または酸化的リン酸化優位の異なる代謝表現型に分類できた。しかも、この癌代謝特性には外因性の乳酸アシドーシスと内因性のエピゲノム機構が重要であることを見出し、若手研究者育成を含めて、本研究の開始に至った。



### 2. 研究の目的

本研究では、エピゲノム制御の観点から CCA 癌細胞代謝の特性を解明し、その分子病態に基づいた癌の診断・制御法の開発に迫ることを目的とした。近年のメタボローム解析において癌細胞における大規模なエネルギーフローの転換が報告されて、代謝とエピゲノムのリプログラミングが共存する可能性が強く示唆されるが、その分子機序については不明な点が多い。癌代謝のメカニズムにおいて、HIF1 や Myc による代謝遺伝子の発現調節は明らかにされてきたが、本研究ではエピゲノム機構による代謝戦略の切り替えという、新たな観点から癌代謝を捉える点を学術的な独自性に掲げた。

### 3. 研究の方法

(1) 培養細胞株とマウス個体におけるエピゲノム・ミトコンドリアに関わる因子の発現状況：thrombospondin 1 (THBS1), amphiregulin (AREG), ZHX3, LSD1, ALDH1A3 などの発現と機能解析のため、胆管細胞癌 (CCA) 細胞、ヒト線維芽細胞 IMR90 のミトコンドリアストレス応答および老化誘導、マウス筋芽細胞 C2C12 の分化系、M6 赤白血病細胞 HEL の分化系などの培養細胞株やマウス組織において、定量 RT-PCR 法とウエスタンブロット法、免疫染色法で検討した。

(2) 選択的な遺伝子阻害による細胞表現型に及ぼす効果とその機序：上記の因子を選択的にノックダウンできる siRNA (または shRNA 発現ベクター) を用いて、ノックダウン効果は、リアルタイム RT-PCR 法とウエスタンブロット法で検討した。化合物は、細胞培養液中に適量を投与した。阻害時に顕著な細胞毒性がないことを確認し、細胞分化・老化などの表現型 (分化マーカー、代謝マーカー、*INK4/ARF* 等の老化マーカーの発現、酸性  $\beta$ -ガラクトシダーゼ染色、クロマチン形成と細胞形態、細胞増殖) を調べた。

(3) エピゲノム因子による標的遺伝子の転写調節とクロマチンの制御：[1] 選択的な阻害における遺伝子発現の網羅的解析：上記の細胞株を用いて、特異的なノックダウンまたは阻害剤等を用いた遺伝子発現の変化を RNA seq で検討した。この網羅的解析データをもとに、RNAseqChef を用いた網羅的な解析により、標的遺伝子群のカテゴリー分類を行った。[2] ヒストン修飾およびエピゲノム因子の解析：ヒストン H3K4me1/me2/me3、LSD1 に対する抗体を用いたクロマチン免疫沈降を行い、標的遺伝子における集積を ChIP-Seq、ChIP-qPCR で検討した。

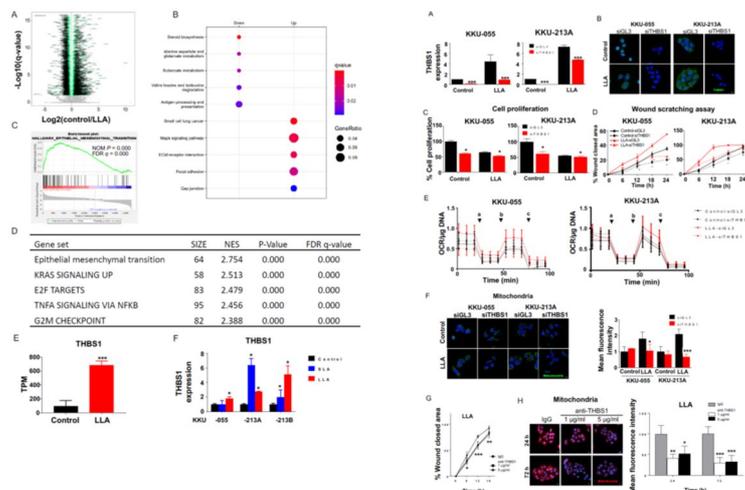
(4) エネルギー代謝との関連性：[1] 代謝関連遺伝子の解析：上記の細胞株において、ノックダウンまたは阻害剤処理の条件下で、代謝関連遺伝子の発現状況を RNA seq、リアルタイム RT-PCR 法、ウエスタンブロット法などで解析した。[2] 代謝活性の機能的な解析：細胞外フラックスアナライザーを用いて、酸素消費や乳酸産生などの代謝経路の動態を解析した。また、メタボローム解析で代謝物の定量を行った。

(5) 細胞レベルおよび個体レベルの表現型の解析：国際共同研究として、タイ王国・コンケン大学において胆管癌患者の由来の臨床検体 (生命倫理審査で承認済み) のリアルタイム RT-PCR 法と免疫組織染色を実施した。また、C57B/6J マウスの野生型および骨格筋特異的な LSD1-KO マウスなどにおいて、分化・代謝関連遺伝子の発現状況をリアルタイム RT-PCR 法、RNA seq、ウエスタンブロット法等で解析した。

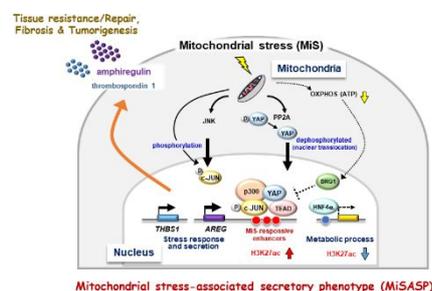
### 4. 研究成果

(1) 共同研究で樹立した胆管細胞癌 (CCA) 細胞株を用いて、高血糖と酸化ストレス (グルコ

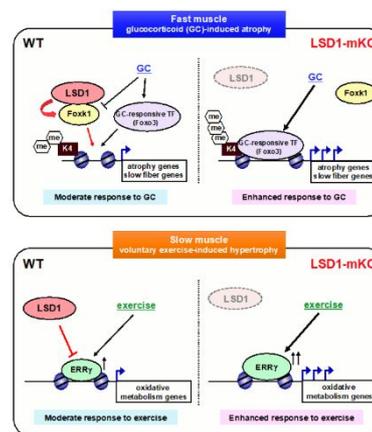
ースと ROS のレベルが高い) の条件、あるいは、乳酸アシドーシスの条件において、遺伝子発現とエピゲノムの網羅的解析、エネルギー代謝動態、癌細胞の増殖・浸潤能などの解析を実施した。その結果、乳酸アシドーシスの状態において、EGFR 増殖シグナリングを介してアルデヒド脱水素酵素 ALDH1A3 が発現増加して胆管細胞癌の進展が促進される機序を報告した (*Life Sci*, 2022)。微小環境の乳酸アシドーシスにおいて、thrombospondin 1 (THBS1) の発現誘導を介して代謝リプログラミングと遊走性を促進する機序を報告した (*Cancer Sci*, 2023)。



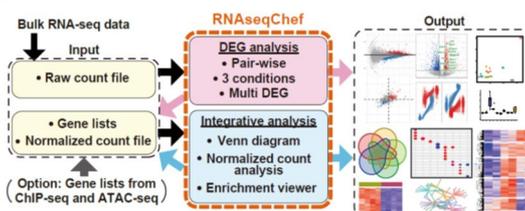
(2)ミトコンドリアストレスによる逆行性経路において、amphiregulin (AREG) や thrombospondin 1 (THBS1) などの分泌表現型が誘導されること、c-JUN および YAP1 のシグナリングを介して AREG 遺伝子や THBS1 遺伝子のエンハンサーが活性化されることを報告した (*Nucleic Acids Res*, 2022)。核内の ZHX3 転写因子のノックダウン阻害によって、線維芽細胞の細胞老化が生じて、核小体とミトコンドリアの形態が顕著に変化した。ZHX3 の標的遺伝子として、細胞老化に関わる p16 遺伝子が発現誘導された。プロテオーム解析によって RNA プロセッシングに関わる共役因子を同定し、ZHX3-KO マウスの代謝表現型を報告した (*PLoS One*, 2022)。また、リボソームタンパク質群が rDNA クラスターの構造と核小体の形成を促進することで、核エピゲノムを制御するという新たな役割を果たすことを報告した (*Life Sci Alliance*, 2022)。



(3) LSD1 リジン脱メチル化酵素の骨格筋特異的な KO マウスの解析から、LSD1 はグルココルチコイド誘導性速筋萎縮や持久運動による遅筋肥大などの環境刺激への応答を適正化することを報告した (*eLife*, 2023)。また、赤白血病細胞 (FAB 分類の M6) において、高発現する LSD1 が細胞系譜特異的な転写因子 (GATA1, C/EBP $\alpha$ ) を調節することで、赤血球系のヘム合成および GLUT1 などの解糖系の遺伝子群の発現を維持するという、分化と代謝を共制御するユニークな役割を果たすことを見出した (*Blood Adv*, 2021)。



(4) 生命現象における全遺伝子発現の変動を明らかにするために、細胞・組織・状況特異的なトランスクリプトームを網羅的に解析する WEB ベースのアプリケーション (RNAseqChef) を開発・公開した。それを用いて、神経幹細胞の増殖制御、造血系細胞の分化制御などを解析した。



本研究では、CCA における代謝特性、エピゲノムによる代謝リプログラムの機序を明らかにし、その分子病態に基づいて新しい診断・制御法の開発を目指すという学術的な意義・必要性がある。従って、この国際共同研究は、双方が出向く形で若手研究者を育成するとともに、胆管細胞癌のエピゲノムと代謝表現型の形成の根幹に迫る、医学的・社会的に波及効果の大きな基盤研究として位置づけられた。エピゲノムと代謝動態から CCA 細胞の恒常性維持と病態を理解できる可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 24件）

1. 著者名 Thamrongwarangoon Ubonrat, Kuribayashi Kanji, Araki Hirotaka, Hino Yuko, Koga Tomoaki, Seubwai Wunchana, Wongkham Sopit, Nakao Mitsuyoshi, Hino Shinjiro	4. 巻 114
2. 論文標題 Lactic acidosis induces metabolic and phenotypic reprogramming in cholangiocarcinoma cells via the upregulation of thrombospondin 1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1541 ~ 1555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15699	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 Thamrongwarangoon Ubonrat, Detarya Marutpong, Seubwai Wunchana, Saengboonmee Charupong, Hino Shinjiro, Koga Tomoaki, Nakao Mitsuyoshi, Wongkham Sopit	4. 巻 302
2. 論文標題 Lactic acidosis promotes aggressive features of cholangiocarcinoma cells via upregulating ALDH1A3 expression through EGFR axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 120648 ~ 120648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2022.120648	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 Araki Hirotaka, Hino Shinjiro, Anan Kotaro, Kuribayashi Kanji, Etoh Kan, Seko Daiki, Takase Ryuta, Kohroggi Kensaku, Hino Yuko, Ono Yusuke, Araki Eiichi, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 LSD1 defines the fiber type-selective responsiveness to environmental stress in skeletal muscle	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e84618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.84618	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 Hino Shinjiro, Sato Tetsuya, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 2577
2. 論文標題 Chromatin Immunoprecipitation Sequencing (ChIP-seq) for Detecting Histone Modifications and Modifiers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods Mol. Biol. (In book: Epigenomics)	6. 最初と最後の頁 55 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-1-0716-2724-2_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 Hino Yuko, Nagaoka Katsuya, Oki Shinya, Etoh Kan, Hino Shinjiro, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 50
2. 論文標題 Mitochondrial stress induces AREG expression and epigenomic remodeling through c-JUN and YAP-mediated enhancer activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 9765 ~ 9779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkac735	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 Hayashi Yoshiki, Kashio Soshiro, Murotomi Kazutoshi, Hino Shinjiro, Kang Woojin, Miyado Kenji, Nakao Mitsuyoshi, Miura Masayuki, Kobayashi Satoru, Namihira Masakazu	4. 巻 12
2. 論文標題 Biosynthesis of S-adenosyl-methionine enhances aging-related defects in Drosophila oogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 5593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-09424-1	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 Thonsri Unchalee, Wongkham Sopit, Wongkham Chaisiri, Hino Shinjiro, Nakao Mitsuyoshi, Roytrakul Sittiruk, Koga Tomoaki, Seubwai Wunchana	4. 巻 112
2. 論文標題 High glucose ROS conditions enhance the progression in cholangiocarcinoma via upregulation of MAN2A2 and CHD8	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 254 ~ 264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14719	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 Kohroggi Kensaku, Hino Shinjiro, Sakamoto Akihisa, Anan Kotaro, Takase Ryuta, Araki Hirotaka, Hino Yuko, Araki Kazutaka, Sato Tetsuya, Nakamura Kimitoshi, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 LSD1 defines erythroleukemia metabolism by controlling the lineage-specific transcription factors GATA1 and C/EBP	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2305 ~ 2318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2020003521	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 Igata Tomoka, Tanaka Hiroshi, Etoh Kan, Hong Seonghyeon, Tani Naoki, Koga Tomoaki, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 17
2. 論文標題 Loss of the transcription repressor ZHX3 induces senescence-associated gene expression and mitochondrial-nucleolar activation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0262488
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0262488	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 Matsumori Haruka, Watanabe Kenji, Tachiwana Hiroaki, Fujita Tomoko, Ito Yuma, Tokunaga Makio, Sakata-Sogawa Kumiko, Osakada Hiroko, Haraguchi Tokuko, Awazu Akinori, Ochiai Hiroshi, Sakata Yuka, Ochiai Koji, Toki Tsutomu, Ito Etsuro, Goldberg Ilya G, Tokunaga Kazuaki, Nakao Mitsuyoshi, Saitoh Noriko	4. 巻 5
2. 論文標題 Ribosomal protein L5 facilitates rDNA-bundled condensate and nucleolar assembly	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Science Alliance	6. 最初と最後の頁 e202101045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.26508/lisa.202101045	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 Koga Tomoaki, Sasaki Fumiyuki, Saeki Kazuko, Tsuchiya Soken, Okuno Toshiaki, Ohba Mai, Ichiki Takako, Iwamoto Satoshi, Uzawa Hirotsugu, Kitajima Keiko, Meno Chikara, Nakamura Eri, Tada Norihiro, Fukui Yoshinori, Kikuta Junichi, Ishii Masaru, Sugimoto Yukihiro, Nakao Mitsuyoshi, Yokomizo Takehiko	4. 巻 18
2. 論文標題 Expression of leukotriene B4 receptor 1 defines functionally distinct DCs that control allergic skin inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular & Molecular Immunology	6. 最初と最後の頁 1437 ~ 1449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41423-020-00559-7	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 Arima Yuichiro, Nakao Mitsuyoshi, Tsujita Kenichi, et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Murine neonatal ketogenesis preserves mitochondrial energetics by preventing protein hyperacetylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 196 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-021-00342-6	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 Ohguchi Hiroto, Nakao Mitsuyoshi, Qi Jun, et al.	4. 巻 2
2. 論文標題 Lysine Demethylase 5A Is Required for MYC-Driven Transcription in Multiple Myeloma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 370 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2643-3230.BCD-20-0108	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 Kajioka Daiki, Suzuki Kentaro, Matsushita Shoko, Hino Shinjiro, Sato Tetsuya, Takada Shuji, Isono Kyoichi, Takeo Toru, Kajimoto Mizuki, Nakagata Naomi, Nakao Mitsuyoshi, Suyama Mikita, DeFalco Tony, Miyagawa Shinichi, Yamada Gen	4. 巻 118
2. 論文標題 Sexual fate of murine external genitalia development: Conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2024067118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2024067118	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 Kanki Yasuharu, Muramatsu Masashi, Miyamura Yuri, Kikuchi Kenta, Higashijima Yoshiki, Nakaki Ryo, Suehiro Jun-ichi, Sasaki Yuji, Kubota Yoshiaki, Koseki Haruhiko, Morioka Hiroshi, Kodama Tatsuhiko, Nakao Mitsuyoshi, Kurotaki Daisuke, Aburatani Hiroyuki, Minami Takashi	4. 巻 38
2. 論文標題 Bivalent-histone-marked immediate-early gene regulation is vital for VEGF-responsive angiogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 110332 ~ 110332
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2022.110332	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 Kusakabe Masayuki, Kakumu Erina, Kurihara Fumika, Tsuchida Kazuki, Maeda Takumi, Tada Haruto, Kusao Kanako, Kato Akari, Yasuda Takeshi, Matsuda Tomonari, Nakao Mitsuyoshi, Yokoi Masayuki, Sakai Wataru, Sugasawa Kaoru	4. 巻 25
2. 論文標題 Histone deacetylation regulates nucleotide excision repair through an interaction with the XPC protein	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 104040 ~ 104040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.104040	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 Tanaka Hiroshi, Igata Tomoka, Etoh Kan, Koga Tomoaki, Takebayashi Shin ichiro, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 19
2. 論文標題 The NSD2/WHSC1/MMSET methyltransferase prevents cellular senescence associated epigenomic remodeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 e13173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ace1.13173	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 Nakao Mitsuyoshi, Tanaka Hiroshi, Koga Tomoaki	4. 巻 30
2. 論文標題 Cellular Senescence Variation by Metabolic and Epigenomic Remodeling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Trends in Cell Biology	6. 最初と最後の頁 919 ~ 922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tcb.2020.08.009	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 Tatsuro, Hirose Akiyuki, Nakamoto Masafumi, Yoshida Ryoji, Sakata Junki, Matsuoka Yuichiro, Kawahara Kenta, Nagao Yuka, Nagata Masashi, Takahashi Nozomu, Hiraki Akimitsu, Shinohara Masanori, Nakao Mitsuyoshi, Saitoh Noriko, Nakayama Hideki	4. 巻 123
2. 論文標題 BRD4 promotes metastatic potential in oral squamous cell carcinoma through the epigenetic regulation of the MMP2 gene	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 580 ~ 590
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41416-020-0907-6	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 Etoh Kan, Nakao Mitsuyoshi	4. 巻 299
2. 論文標題 A web-based integrative transcriptome analysis, RNAseqChef, uncovers the cell/tissue type-dependent action of sulforaphane	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 104810 ~ 104810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2023.104810	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 Yamazaki Masaya, Hino Shinjiro, Usuki Shingo, Miyazaki Yoshihiro, Oda Tatsuya, Nakao Mitsuyoshi, Ito Takaaki, Yamagata Kazuya	4. 巻 42
2. 論文標題 YAP/BRD4 controlled ROR1 promotes tumor initiating cells and hyperproliferation in pancreatic cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e112614
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2022112614	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 Ikeda Ryo, Noshiro Daisuke, Morishita Hideaki, Takada Shuhei, Kageyama Shun, Fujioka Yuko, Funakoshi Tomoko, Komatsu Hirota Satoko, Arai Ritsuko, Ryzhii Elena, Abe Manabu, Koga Tomoaki, Motohashi Hozumi, Nakao Mitsuyoshi, Sakimura Kenji, Horii Arata, Waguri Satoshi, Ichimura Yoshinobu, Noda Nobuo N, Komatsu Masaaki	4. 巻 42
2. 論文標題 Phosphorylation of phase separated p62 bodies by ULK1 activates a redox independent stress response	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The EMBO Journal	6. 最初と最後の頁 e113349
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embj.2022113349	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 Kuwayama Naohiro, Kujirai Tomoya, Kishi Yusuke, Hirano Rina, Echigoya Kenta, Fang Lingyan, Watanabe Sugiko, Nakao Mitsuyoshi, Suzuki Yutaka, Ishiguro Kei-ichiro, Kurumizaka Hitoshi, Gotoh Yukiko	4. 巻 14
2. 論文標題 HMGA2 directly mediates chromatin condensation in association with neuronal fate regulation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 6420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-42094-9	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 Fukuda Momoko, Fujita Yuki, Hino Yuko, Nakao Mitsuyoshi, Shirahige Katsuhiko, Yamashita Toshihide	4. 巻 25
2. 論文標題 Inhibition of HDAC8 Reduces the Proliferation of Adult Neural Stem Cells in the Subventricular Zone	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2540 ~ 2540
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25052540	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15件（うち招待講演 15件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 中尾光善、日野裕子、衛藤貫、田中宏、日野信次朗
2. 発表標題 細胞老化とミトコンドリアストレスによる分泌表現型のエピジェネティック制御
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 荒木裕貴、日野信次朗、栗林寛至、阿南浩太郎、中尾光善
2. 発表標題 リジン脱メチル化酵素LSD1は骨格筋において環境ストレス応答性の適応限界を規定する
3. 学会等名 第15回日本エピジェネティクス研究会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 エピゲノム制御による表現型形成と病態の分子基盤
3. 学会等名 第4回名古屋産学官・医連携研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 M. Nakao
2. 発表標題 Epigenetic regulation of cellular stress-induced secretory phenotypes
3. 学会等名 The 4th Anniversary Symposium for Double Degree Program between partner universities in Thailand and Kumamoto University, Japan（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 エピゲノム制御による表現型パリエーションの分子基盤
3. 学会等名 第125回日本眼科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 日野信次朗、興相健作、坂元顕久、中尾光善
2. 発表標題 エピゲノム制御によるがんのエネルギー代謝型の分子基盤
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 エピゲノム制御によるがんの代謝型と細胞特性の分子基盤
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 代謝メモリー（エピゲノム）からDOHaD説を科学する
3. 学会等名 第25回鹿児島県小児内分泌研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 M. Nakao
2. 発表標題 Epigenetic basis of endocrine therapy-resistance and emerging therapeutic strategy in breast cancer
3. 学会等名 The 21th Annual Meeting of the East Asian Union of Human Genetics Societies (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 エピゲノム制御による表現型パリエーションの分子基盤
3. 学会等名 第8回日本骨格筋生物学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 古賀友紹、洪性賢、井形朋香、衛藤貴、日野信次朗、中尾光善
2. 発表標題 ヒストン脱メチル化酵素KDM7Aによるマクロファージの極性化制御機構
3. 学会等名 第14回日本エピジェネティクス研究会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 私のエピジェネティクス研究～現在・過去・未来～
3. 学会等名 第23回日本分子脳神経外科学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 栄養・代謝とエピゲノム ~食事はメモリーされる~
3. 学会等名 第70回日本栄養改善学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 代謝とエピゲノムによる細胞老化の制御機構
3. 学会等名 第51回日本臨床免疫学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中尾光善
2. 発表標題 エピゲノム記憶による細胞制御と病態の分子基盤
3. 学会等名 エピジェネティックメディスン研究会 第16回講演会（招待講演）
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計7件

1. 著者名 中尾光善	4. 発行年 2023年
2. 出版社 講談社エディトリアル	5. 総ページ数 89
3. 書名 食と医療	

1. 著者名 日野裕子、日野信次朗、中尾光善	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 -
3. 書名 医学の歩み	

1. 著者名 中尾光善	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 127
3. 書名 生体の科学（増大特集 代謝）	

1. 著者名 日野信次朗、荒木裕貴、中尾光善	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 228
3. 書名 実験医学増刊（個人差の理解へ向かう肥満症研究）	

1. 著者名 荒木裕貴、日野信次朗、中尾光善	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 340
3. 書名 糖尿病・内分泌代謝科	

1. 著者名 中尾光善	4. 発行年 2023年
2. 出版社 集英社新書	5. 総ページ数 205
3. 書名 体質は3年で変わる	

1. 著者名 衛藤 貫、中尾光善	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 2340
3. 書名 実験医学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>熊本大学発生医学研究所  <a href="http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp">http://www.imeg.kumamoto-u.ac.jp</a></p>
---

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	長岡 克弥  (Nagaoka Katsuya)  (00759524)	熊本大学・病院・助教    (17401)	

## 6. 研究組織（つづき）

	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	古賀 友紹  (Koga Tomoaki)  (30615092)	熊本大学・発生医学研究所・講師    (17401)	

## 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			
タイ	Khon Kaen大学			
英国	Leicester大学	Imperial College, London	Cambridge大学	
ドイツ	Cologne大学			
米国	国立衛生学研究所NIH	Texas大学		
フランス	Paris大学			
エジプト	Suez Canal大学			
スイス	Novartis Pharma AG			