

令和 6 年 4 月 18 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07101

研究課題名（和文）新規免疫逃避機構解明による希少腎細胞がんの治療戦略創出に向けた基盤研究

研究課題名（英文）Basic research for developing the therapeutic strategies for rare kidney cancer based on elucidation of novel mechanisms of tumor immune evasion

研究代表者

門松 毅（Kadomatsu, Tsuyoshi）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・講師

研究者番号：90555757

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）：がん細胞による免疫逃避の機序の一つとして、一部のがん細胞ではMHC class I（MHC-I）遺伝子の欠失や発現低下により、がん免疫応答を回避するという免疫逃避機構が存在する。しかし、がん細胞におけるMHC-I発現抑制の詳細な分子機構は十分に解明されていなかった。我々は、がん細胞由来 angiopoietin-like protein 2（ANGPTL2）が、ポリコム複合体PRC2によるMHC-I遺伝子プロモーター領域の転写抑制型ヒストン修飾を促進することで、がん細胞におけるMHC-I発現を抑制すること、これによりがん細胞はがん免疫応答を回避し、がん病態進展につながることを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、これまで十分に解明されていなかったがん細胞におけるMHC-I発現抑制の分子機構としてANGPTL2シグナルが重要であり、当該機構が、がん免疫逃避に寄与することが解明された。がん免疫逃避は、がん免疫療法の効果を制限している原因の一つと考えられているため、本研究成果は、免疫チェックポイント阻害などのがん免疫療法の効果改善につながる新規治療戦略開発の基盤となるものである。

研究成果の概要（英文）：Mutation or downregulation of major histocompatibility complex class I (MHC-I) genes contributes to tumor immune evasion. However, the molecular mechanisms underlying the downregulation of MHC-I expression in tumor cells are not clearly understood. Here, we report that tumor cell-derived ANGPTL2 reduces tumor cell susceptibility to CD8+ T cell-mediated anti-tumor immune responses by promoting PRC2-mediated repression of MHC-I expression in tumor cells, thereby accelerating tumor progression.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：がん免疫逃避 ANGPTL2 腎細胞がん

## 1. 研究開始当初の背景

免疫監視機構は、日々生じるがん細胞を排除することで、がん抑制に重要な役割を果たしている。細胞死を起こしたがん細胞やがん細胞由来の変異遺伝子産物を貪食した抗原提示細胞は、主要組織適合複合体クラス I (MHC-I) を介して変異遺伝子産物由来のペプチド (がん抗原) を提示 (交差提示) することで、がん特異的 CD8 陽性 T 細胞の活性化・増殖を引き起こす。がん細胞表面にも MHC-I を介してがん抗原が提示されており、がん特異的な CD8 陽性 T 細胞はこれを認識し、がん細胞を排除する。一方で、がん細胞はこのような抗腫瘍免疫から逃れる免疫逃避を行うことが知られている。その分子機構の一つとして、がん細胞が免疫抑制に作用する PD-1 や CTLA-4 を介して CD8 陽性 T 細胞における免疫チェックポイント機構を活性化し、抗腫瘍免疫応答を抑制することが注目されている。悪性黒色腫などの一部のがんでは、PD-1 や CTLA-4 に対する抗体を用いた免疫チェックポイント阻害が、がん免疫療法として既に利用されているが、その奏効率は必ずしも高くない。一部のがん細胞では古典的 MHC-I (HLA-A, -B, -C) 遺伝子欠失が認められる場合もあるが、同遺伝子欠失がない場合でもその発現を低下させることで CD8 陽性 T 細胞による認識を回避するという免疫逃避機構が存在し、これが、がん免疫療法の効果を制限している原因の一つと考えられている。しかし、がん細胞における MHC-I 発現抑制の詳細な分子機構は十分に解明されておらず、免疫チェックポイント阻害などのがん免疫療法の効果改善に繋がる新規治療戦略開発の観点からも、その詳細な分子機構解明は重要な課題である。

Xp11.2 転座型腎細胞がん (tRCC) は、小児や若年者に発症する予後不良な希少腎がんであり、その原因遺伝子として Xp11.2 転座により生じる転写因子 TFE3 の融合遺伝子が複数同定されている。本来、TFE3 は栄養飢餓などのストレスに応答して活性化することで核内へと移行し、細胞代謝やオートファジー制御関連遺伝子の発現を活性化する。一方、TFE3 融合遺伝子の翻訳産物である TFE3 キメラタンパク質はストレス非依存的に核内へ移行し、持続的に TFE3 標的遺伝子発現を誘導することで病態発症に繋がると考えられているが、詳細な分子機構は明らかとなっていない。我々は、これまでにアンジオポエチン様因子 (ANGPTL) ファミリー分子である ANGPTL2 が、発がんやがんの浸潤・転移を促進することを明らかにした。最近、我々は、TFE3 融合遺伝子産物である TFE3 キメラタンパク質によって ANGPTL2 発現が誘導されることを明らかにし、PRCC-TFE3 を尿細管上皮細胞特異的に高発現することで、腎細胞がんを発症する tRCC モデルマウスを開発した (引用文献 1、2)。さらに、tRCC 病態の発症・進展における ANGPTL2 発現の意義を検討するため、尿細管上皮細胞特異的に *Angptl2* を KO した (CKO) tRCC モデルマウスを作製したところ、がん病態進展が抑制されたことから、がん細胞由来 ANGPTL2 が tRCC においても病態促進に作用することが明らかとなった (引用文献 1、3)。

## 2. 研究の目的

我々は、ANGPTL2 による tRCC 病態促進の機序を検討するため、準備研究として、ヒト tRCC 細胞株を用いて RNA-seq 解析を行い、ANGPTL2 ノックダウン (KD) によって MHC-I 及び MHC-I による抗原提示に関連する経路の遺伝子群の発現が増加することを見出した。また、野生型 tRCC マウスに比べ、CKO tRCC マウスの腎臓組織では、多数の CD45 陽性細胞が浸潤していることも見出した。以上より、ANGPTL2 が、がん細胞における MHC-I 発現を負に制御すること、ANGPTL2 シグナルによる MHC-I 発現低下が免疫逃避をもたらし、tRCC 病態の進展促進に寄与する可能性が示唆された。そこで本研究では、がん細胞における ANGPTL2 シグナルを介した新規免疫逃避機構と tRCC 病態の発症・進展におけるその意義解明を目的とし、研究を実施した。

## 3. 研究の方法

### (1) ANGPTL2 による MHC-I 発現抑制機構の解明

tRCC モデルマウスの腫瘍組織より樹立した初代がん細胞株 (tRCC 細胞) を用い、*Angptl2* または ANGPTL2 の受容体である  $\alpha 5 \beta 1$  integrin のうち、 *$\alpha 5$  integrin* を CRISPR-Cas9 システムによりノックアウト (KO) した細胞株を樹立した。これらの KO 細胞株を用い、MHC-I 発現誘導に重要なインターフェロン  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) 存在下または非存在下における MHC-I 分子や抗原提示に寄与する分子群の遺伝子発現解析を行った。さらに、MHC-I 分子については、フローサイトメトリー解析により、細胞表面でのタンパク質発現量を評価した。また、IFN $\gamma$  シグナル伝達経路の活性化についても遺伝子発現及びウエスタンブロッティング解析により検討した。

### (2) 免疫逃避におけるがん細胞での ANGPTL2 発現の意義解明

ANGPTL2 による MHC-I の発現抑制が、がん細胞の免疫逃避に寄与しているか検討するため、トリ卵白アルブミン (OVA) を恒常的に発現するコントロールおよび *Angptl2* KO tRCC 細胞を樹立し、がん細胞表面における MHC-I を介した OVA ペプチド提示量をフローサイトメトリー解析により評価した。さらに、MHC-I (H-2Kb) 拘束性の OVA 抗原ペプチド特異的 T 細胞受容体を発現するトランスジェニックマウスの脾臓由来 CD8 陽性 T (OT-I) 細胞と共培養することで、OT-I 細胞によるがん細胞に対する細胞障害活性を評価するとともに、OT-I 細胞からの IFN $\gamma$  や TNF $\alpha$  の産生を ELISA 法により検討した。

### (3) がん病態進展と ANGPTL2 を介した免疫逃避との関連解明

野生型及び CKO tRCC モデルマウスの腎臓組織を用いて免疫染色により CD8 陽性 T 細胞の浸潤を検討した。さらに、フローサイトメトリー解析を行い、浸潤した CD8 や CD4 陽性 T 細胞の割合や、がん細胞の排除に重要なグランザイム B の細胞内発現について、CD8 陽性 T 細胞を中心に解析した。

### (4) ヒトがんにおける ANGPTL2 発現と MHC-I 発現との関連解析

様々なヒトがん細胞株における遺伝子発現データベース (DepMap) 及びヒトがんゲノムアトラス (TCGA) に登録されている腎がん患者における遺伝子発現データを用い、ANGPTL2 や関連遺伝子の発現レベルと MHC-I 発現レベルとの相関を解析した。

## 4. 研究成果

準備研究において、ヒト tRCC 細胞株で ANGPTL2 を KD すると MHC-I の発現が誘導されること、野生型の tRCC マウスに比べ CKO tRCC マウスの腎組織内には CD45 陽性細胞が多数浸潤していることを見出した。そこでさらに、野生型及び CKO tRCC マウスの腎組織を用い、詳細に解析したところ、CKO tRCC マウスでは、腎組織内に浸潤した CD8<sup>+</sup> T 細胞数の増加が認められ、グランザイム B を発現する CD8<sup>+</sup> T 細胞が増加していることが明らかとなり、がん細胞における ANGPTL2 シグナルは、がん免疫応答抑制に寄与することが示唆された。

次に、ANGPTL2 シグナルが、がん免疫応答を抑制する分子機構の検討を行った。tRCC モデルマウスの腫瘍組織より樹立した tRCC 細胞で *Angpt12* を KO したところ、IFN $\gamma$  誘導性の MHC-I 発現が促進され、同様に、ANGPTL2 受容体である  $\alpha 5 \beta 1$  integrin のうち、 *$\alpha 5$  integrin* を KO した tRCC 細胞においても IFN $\gamma$  誘導性 MHC-I 発現が促進されることを見出した。以上より、ANGPTL2 は、 $\alpha 5 \beta 1$  integrin を介してがん細胞における MHC-I 発現を抑制し、がん免疫応答を減弱させることが考えられた。

そこで、tRCC 細胞にモデル抗原として OVA を発現させ、がん細胞表面への MHC-I を介したがん抗原提示や OT-I 細胞による細胞障害活性に ANGPTL2 が及ぼす影響を評価した。その結果、*Angpt12* KO tRCC 細胞では、野生型の tRCC 細胞に比べ、MHC-I による細胞表面への OVA ペプチド提示が促進され、OT-I 細胞による細胞障害活性及び IFN $\gamma$  や TNF $\alpha$  の産生も亢進した。以上より、がん細胞由来 ANGPTL2 は、MHC-I 発現を抑制することで、CD8 陽性 T 細胞によるがん免疫応答活性化を回避していることが示唆された。

ANGPTL2- $\alpha 5 \beta 1$  integrin 経路による MHC-I 発現抑制機構について、MHC-I 発現誘導に重要な IFN $\gamma$  シグナル経路や関連する転写制御因子を中心に、tRCC 細胞を用いて検討した。その結果、*Angpt12* や  *$\alpha 5$  integrin* を KO した tRCC 細胞では、ポリコム複合体 PRC2 の構成因子であり、PRC2 の標的遺伝子への誘導やヒストンメチル化活性促進に寄与する JARID2 の発現が低下していることを見出した。PRC2 は、ヒストン H3K27 のトリメチル化 (H3K27me3) により、遺伝子発現抑制に作用する。実際、*Angpt12* や  *$\alpha 5$  integrin* を KO した tRCC 細胞では、MHC-I 遺伝子プロモーター領域における H3K27me3 レベルが低下し、ヒストンメチル化活性を有する PRC2 構成因子 EZH2 の結合量が減少していた。また、*Angpt12* KO tRCC 細胞において JARID2 を過剰発現すると、MHC-I 遺伝子プロモーター領域における EZH2 の結合量が回復し、MHC-I 発現低下が誘導された。以上より、ANGPTL2 は、 $\alpha 5 \beta 1$  integrin を介してがん細胞における JARID2 の発現を誘導し、PRC2 によるエピゲノム制御により MHC-I 発現を抑制すること、これにより CD8<sup>+</sup> T 細胞によるがん免疫応答を回避することが解明された (図 1、引用文献 3)。

さらに我々は、ANGPTL2 シグナルを介したがん免疫逃避機構が、tRCC 以外のがん病態に寄与するか検討した。様々なヒトがん細胞株における遺伝子発現の公共データを用いて解析を行ったところ、ANGPTL2 発現レベルと JARID2 発現レベルが正の相関を示し、ANGPTL2 および JARID2 発現レベルと MHC-I 発現レベルが負の相関を示すことが明らかとなった。また、TCGA に登録されているヒト腎細胞がん患者の遺伝子発現公共データを用いた解析では、ANGPTL2 および JARID2 発現レベルが MHC-I 発現レベルと負の相関を示すことも明らかとなった。以上より、転座型腎細胞がんのみならず、様々なヒトがんにおいても ANGPTL2-JARID2 軸が MHC-I 発現低下に寄与している可能性が示唆された。

### <引用文献>

1. Horiguchi H, Kadomatsu T, Kurahashi R, Hara C, Miyata K, Baba M, Osumi H, Terada K, Araki K, Takai T, Kamba T, Linehan WM, Moroishi T, Oike Y., Dual functions of angiopoietin-like protein 2 signaling in tumor

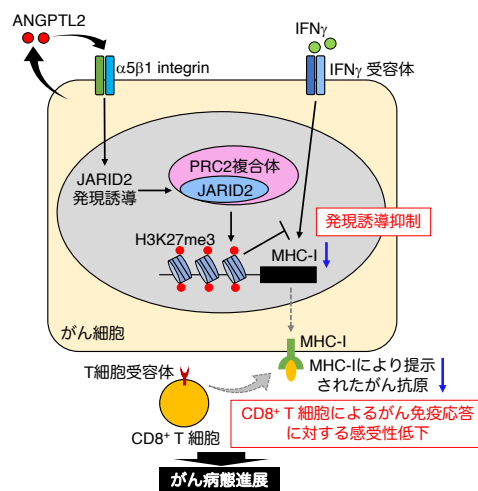


図1 ANGPTL2シグナルによるがん免疫逃避機構

- progression and anti-tumor immunity. *Genes Dev* 33: 1641-1656, 2019.
2. Kurahashi R, Kadomatsu T, Baba M, Hara C, Itoh H, Miyata K, Endo M, Morinaga J, Terada K, Araki K, Eto M, Schmit LS, Kamba T, Linehan WM, Oike Y., MicroRNA-204-5p: A novel candidate urinary biomarker of Xp11.2 translocation renal cell carcinoma., *Cancer Sci* 110: 1897-1908, 2019.
  3. Kadomatsu T, Hara T, Kurahashi R, Horiguchi H, Morinaga J, Miyata K, Kurano S, Kanemaru H, Fukushima S, Araki K, Baba M, Linehan MW, Kamba T, Oike Y., ANGPTL2-mediated epigenetic repression of MHC-I in tumor cells accelerates tumor immune evasion. *Mol Oncol* 17: 2637-2658, 2023.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 9件）

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Horiguchi H, Kadomatsu T, Yamashita T, Yumoto S, Horino T, Sato M, Terada K, Miyata K, Ichigozaki Y, Kimura T, Fukushima S, Moroishi T, Oike Y.        | 4. 巻<br>-               |
| 2. 論文標題<br>Tumor stroma-derived ANGPTL2 potentiates immune checkpoint inhibitor efficacy.  | 5. 発行年<br>2024年         |
| 3. 雑誌名<br>Cancer Gene Ther   | 6. 最初と最後の頁<br>-         |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s41417-024-00757-9  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Kadomatsu T, Hara T, Kurahashi R, Horiguchi H, Morinaga J, Miyata K, Kurano S, Kanemaru H, Fukushima S, Araki K, Baba M, Linehan M W, Kamba T, Oike Y. | 4. 巻<br>17              |
| 2. 論文標題<br>ANGPTL2-mediated epigenetic repression of MHC-I in tumor cells accelerates tumor immune evasion.  | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>Mol Oncol  | 6. 最初と最後の頁<br>2637-2658 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1002/1878-0261.13490   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Murakami Y, Wei F Y, Kawamura Y, Horiguchi H, Kadomatsu T, Miyata K, Miura K, Oike Y, Ando Y, Ueda M, Tomizawa K, Chujo T.                             | 4. 巻<br>6               |
| 2. 論文標題<br>NSUN3-mediated mitochondrial tRNA 5-formylcytidine modification is essential for embryonic development and respiratory complexes in mice.             | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>Commun Biol  | 6. 最初と最後の頁<br>307       |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1038/s42003-023-04680-x  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Morinaga J, Kadomatsu T, Oike Y et al.   | 4. 巻<br>43              |
| 2. 論文標題<br>Plasma ANGPTL8 levels and risk for secondary cardiovascular events in Japanese patients with stable coronary artery disease receiving statin therapy. | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>Arterioscler Thromb Vasc Biol  | 6. 最初と最後の頁<br>1549-1559 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1161/ATVBAHA.122.318880  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Fukami H, Morinaga J, Nakagami H, Hayashi H, Okadome Y, Matsunaga E, Kadomatsu T, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Miyata K, Torigoe D, Mukoyama M, Morishita R, Oike Y. | 4. 巻<br>8         |
| 2. 論文標題<br>Efficacy and safety in mice of repeated, lifelong administration of an ANGPTL3 vaccine.   | 5. 発行年<br>2023年   |
| 3. 雑誌名<br>npj Vaccines   | 6. 最初と最後の頁<br>168 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41541-023-00770-3   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|  |                   |
|--|-------------------|
| 1. 著者名<br>Horiguchi H, Kadomatsu T, Yamashita T, Yumoto S, Terada K, Sato M, Morinaga J, Miyata K, Oike Y. | 4. 巻<br>6         |
| 2. 論文標題<br>ANGPTL2 promotes immune checkpoint inhibitor-related murine autoimmune myocarditis              | 5. 発行年<br>2023年   |
| 3. 雑誌名<br>Commun Biol  | 6. 最初と最後の頁<br>965 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s42003-023-05338-4   | 査読の有無<br>有        |
| オープンアクセス<br>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<br>-         |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>1.Horiguchi H, Kadomatsu T, Yumoto S, Masuda T, Miyata K, Yamamura S, Sato M, Morinaga J, Ohtsuki S, Baba H, Moroishi T, and Oike Y | 4. 巻<br>41              |
| 2. 論文標題<br>Tumor cell-derived ANGPTL2 promotes -catenin-driven intestinal tumorigenesis.  | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Oncogene  | 6. 最初と最後の頁<br>4208-4041 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41388-022-02405-8  | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Okadome Y, Morinaga J, Yamanouchi Y, Matsunaga E, Fukami H, Kadomatsu T, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Hayata M, Sakaguchi T, Hirayama R, Ishimura T, Kuwabara T, Usuku K, Yamamoto T, Mukoyama M, Suzuki R, Fukui T, and Oike Y | 4. 巻<br>27            |
| 2. 論文標題<br>Increased numbers of pre-operative circulating monocytes predict risk of developing cardiac surgery-associated acute kidney injury in conditions requiring cardio pulmonary bypass.  | 5. 発行年<br>2023年       |
| 3. 雑誌名<br>Clin Exp Nephrol  | 6. 最初と最後の頁<br>329-339 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s10157-022-02313-x  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>Horiguchi H, Kadomatsu T, Miyata K, Terada K, Sato M, Torigoe D, Morinaga J, Toshiro Moroishi, Oike Y. | 4. 巻<br>40          |
| 2. 論文標題<br>Stroma-derived ANGPTL2 establishes an anti-tumor microenvironment during intestinal tumorigenesis.    | 5. 発行年<br>2021年     |
| 3. 雑誌名<br>Oncogene   | 6. 最初と最後の頁<br>55-67 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41388-020-01505-7   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Sato M, Kadomatsu T, Miyata K, Warren J, Tian Z, Zhu S, Horiguchi H, Makaju A, Bakhtina A, Morinaga J, Sugizaki T, Hirashima K, Yoshinobu K, Imasaka M, Araki M, Komohara Y, Wakayama T, Nakagawa S, Franklin S, Node K, Araki K, Oike Y. | 4. 巻<br>12         |
| 2. 論文標題<br>The lncRNA Caren antagonizes heart failure by inactivating DNA damage response and activating mitochondrial biogenesis.  | 5. 発行年<br>2021年    |
| 3. 雑誌名<br>Nat Commun  | 6. 最初と最後の頁<br>2529 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41467-021-22735-7  | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する       |

|   |                      |
|---|----------------------|
| 1. 著者名<br>Fukami H, Morinaga J, Nakagami H, Hayashi H, Okadome Y, Matsunaga E, Kadomatsu T, Horiguchi H, Sato M, Sugizaki T, Kuwabara T, Miyata K, Mukoyama M, Morishita R, Oike. | 4. 巻<br>2            |
| 2. 論文標題<br>Vaccine targeting ANGPTL3 ameliorates dyslipidemia and associated diseases in mouse models of obese dyslipidemia and familial hypercholesterolemia.                    | 5. 発行年<br>2021年      |
| 3. 雑誌名<br>Cell Rep Med  | 6. 最初と最後の頁<br>100446 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.xcrm.2021.100446  | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|   |                     |
|---|---------------------|
| 1. 著者名<br>Takeshita Y, Motohara T, Kadomatsu T, Doi T, Obayashi K, Oike Y, Katabuchi H, Endo M.                                   | 4. 巻<br>561         |
| 2. 論文標題<br>Angiopoietin-like protein 2 decreases peritoneal metastasis of ovarian cancer cells by suppressing anoikis resistance. | 5. 発行年<br>2021年     |
| 3. 雑誌名<br>Biochem Bioph Res Commun  | 6. 最初と最後の頁<br>26-32 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.bbrc.2021.05.008.   | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>門松 毅、原 千瑛、尾池 雄一               |
| 2. 発表標題<br>ANGPTL2によるエピゲノム制御を介したがん免疫逃避機構 |
| 3. 学会等名<br>第46回日本分子生物学会年会                |
| 4. 発表年<br>2023年                          |

〔図書〕 計6件

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>門松 毅、尾池雄一                                       | 4. 発行年<br>2023年 |
| 2. 出版社<br>羊土社   | 5. 総ページ数<br>6   |
| 3. 書名<br>実験医学増刊 ミトコンドリア 疾患治療の新時代 ミトコンドリア機能恒常性維持の変容と加齢関連疾患 |                 |

|                                      |                 |
|--------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>門松 毅、尾池雄一                  | 4. 発行年<br>2022年 |
| 2. 出版社<br>羊土社                        | 5. 総ページ数<br>3   |
| 3. 書名<br>実験医学別冊 論文図法を読む作法 細胞外フラックス解析 |                 |

|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>門松 毅、尾池雄一                                   | 4. 発行年<br>2022年 |
| 2. 出版社<br>北隆館   | 5. 総ページ数<br>4   |
| 3. 書名<br>Precision Medicine アンチエイジング科学と未来医療 心不全とRNA創薬 |                 |



|   |                 |
|---|-----------------|
| 1. 著者名<br>門松 毅、尾池雄一                             | 4. 発行年<br>2021年 |
| 2. 出版社<br>ライフ・サイエンス社                            | 5. 総ページ数<br>3   |
| 3. 書名<br>Geriatric Medicine、 エネルギー代謝の変容・破綻と加齢疾患 |                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>門松 毅、尾池雄一  | 4. 発行年<br>2021年 |
| 2. 出版社<br>メディカルレビュー社                                       | 5. 総ページ数<br>6   |
| 3. 書名<br>日本抗加齢医学会雑誌 アンチ・エイジング医学、 抗慢性炎症とミトコンドリア恒常性による健康長寿戦略 |                 |

|  |                 |
|--|-----------------|
| 1. 著者名<br>門松 毅   | 4. 発行年<br>2021年 |
| 2. 出版社<br>北隆館  | 5. 総ページ数<br>5   |
| 3. 書名<br>別冊Bio Clinica 慢性炎症と疾患、老化と慢性炎症、老化における慢性炎症とサルコペニア |                 |

〔産業財産権〕

〔その他〕

熊本大学大学院生命科学研究部 分子遺伝学講座  
<http://www.kumamoto-u-molgen.jp>

6. 研究組織

|  |                           |                       |    |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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                   |  |  |  |
|---------|---------------------------|--|--|--|
| 米国      | National Cancer Institute |  |  |  |