

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 7 日現在

機関番号：17102
研究種目：基盤研究(A) (一般)
研究期間：2013～2015
課題番号：25253041
研究課題名(和文) 生検サンプルを必要としない血液を用いたミトコンドリア異常症の統合的検査法開発

研究課題名(英文) Biomarkers in blood for mitochondrial abnormality

研究代表者
康 東天 (Kang, Dongchon)
九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80214716
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 35,600,000円

研究成果の概要(和文)：(1)ミトコンドリアの基礎的機能解析：ミトコンドリアDNAの複製における7SDNAの役割、ミトコンドリア内プロテアーゼCIPXPによるmRNAの制御機構、マイトファジーの新規制御機構等を明らかにした。ミトコンドリア内翻訳因子p32の臓器特異的ノックアウトマウスを作製し、その病態を解析した。(2)ミトコンドリア病の診断システム：質量分析によるメタボローム、プロテオーム解析系を立ち上げた。ミトコンドリア病患者血漿のメタボローム解析を行い新規のバイオマーカー候補を見出し、ミトコンドリア病モデルマウスでも確認した。マイトファジー制御経路と新規のミトコンドリア病の原因遺伝子を同定した。

研究成果の概要(英文)：(1)Basic research for mitochondria: We show that 7SDNA is involved in asymmetric mode of mitochondrial DNA replication, mitochondrial protease CIPXP regulates mitochondrial mRNA through LRPPRC1 degradation, and new pathways for mitophagy regulation. (2) Analysis of mitochondrial diseases: The metabolome and proteome analysis systems with LC/MS have been set up. Then, we performed metabolome analysis of plasma of 20 patients with mitochondrial disease, MELAS. We identified several metabolites as new candidate biomarkers for MELAS. These metabolites were also found in a mouse mitochondrial disease model. A new gene causing mitochondrial disease of a human patient is identified through an extensive genomic DNA survey by next generation DNA sequencing.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：ミトコンドリア病 メタボローム プロテオーム ミトコンドリアDNA 臨床検査

1. 研究開始当初の背景

<はじめに>

ミトコンドリア DNA は非常に強い酸化障害を受ける環境下にあるため、ミトコンドリア DNA 障害 (あるいは変異) が加齢に伴って体細胞に蓄積し、パーキンソン病などの神経変性疾患や心血管系の異常、糖尿病、癌などのいわゆる common disease の発症と進展、さらには個体の全般的な老化にも重要な概念が認められつつある。これまで、稀な先天性のミトコンドリア脳筋症の原因として生殖細胞系におけるミトコンドリア DNA の変異が研究対象になっていたが、申請者は世界に先駆けて体細胞ミトコンドリア DNA の維持の重要性に着目し、その維持機構と疾患との関連について研究を続けてきた。

<経緯>

申請者は、酸化障害 DNA の修復系として塩基除去修復系がミトコンドリアに存在することを遺伝子、蛋白質、活性の全てから初めて証明し、その神経疾患、心疾患、癌との病態との関連についても報告してきた。ミトコンドリア DNA 維持機構の研究過程で、ミトコンドリア転写因子 A (TFAM) が、ミトコンドリア DNA を覆うヒストン様蛋白質として機能していることを見出した。このことから、TFAM がミトコンドリア DNA のヌクレオソーム様の高次構造 (ヌクレオイド) を形成しているとの新概念を提唱している。このヌクレオイド構造はミトコンドリア DNA 維持に決定的に重要であることも RNAi を用いた実験で明らかにした。TFAM 過剰発現トランスジェニックマウスを作製したところ、心筋梗塞 4 週後死亡率が野生型の 35% に対して、TFAM マウスは死亡率が 0% と強い抵抗性を示した。さらに、このマウスでは外観、運動能力、学習能力、神経組織の酸化障害などの自然老化による変化が著明に抑制されていた。

疾患と老化の予防において体細胞ミトコンドリア DNA を守ることの重要性をはっきり示すこれら一連の研究結果から、今後ミトコンドリア DNA とその維持に関わる検査は、幅広く一般疾患にも重要になると考えるようになった。

2. 研究の目的

基本プロジェクトを組織し、それを有機的につなげるシステムを作り上げることを目指している。基本プロジェクトとは以下の二つである。(1) ミトコンドリア維持機構の基礎研究、(2) ミトコンドリア DNA 検査診断システム。本研究計画では、これらのデータの蓄積を踏まえ、ゲノミクス、プロテオミクスに加えメタボロミクスを統合したシステムの構築を通じて、ミトコンドリア検査をミトコンドリア遺伝子診断から、広範囲な臓器特異的ミトコンドリア機能評価へと発展させることを目指している。

3. 研究の方法

(1) ミトコンドリア DNA とミトコンドリア機能の基礎研究

- (i) ミトコンドリア DNA ヌクレオイドの機能的役割: TFAM 過剰発現マウスの解析。
- (ii) ミトコンドリア蛋白質翻訳機構解析: p32 ノックアウトマウスの解析。
- (iii) 新規マイトファジー制御因子の探索: ヒト細胞でスクリーニングする。

(2) 血液を用いたミトコンドリア機能評価検査診断システムの構築

- (i) メタボローム解析: 臓器別ミトコンドリアマウスの代謝変化を解析。
- (ii) プロテオミクス解析: Multiple Reaction Monitoring (MRM) 法によるプロテオミクス解析系の確立。

4. 研究成果

(1) ミトコンドリア DNA とミトコンドリア機能の基礎研究

(i) ミトコンドリア DNA 複製と維持機構:

ミトコンドリア DNA は D-loop 領域に 7S DNA と呼ばれる 1 本鎖 DNA を含む 3 本鎖構造をとる分子が多数存在する。その存在は 40 年以上前から知られているが、その生理的な意義は不明である。ミトコンドリア DNA の両ストランドは L 鎖と H 鎖と呼ばれている。ミトコンドリアでは、複製において H 鎖の複製が先行する核 DNA と違う非対称的複製モードと、核 DNA と同じく両ストランドの複製が同時に進む対称的複製モードの 2 種類が存在する (図 1)。両モードを 2 次元電気泳動による複製中間体の解析により区別した結果、7S

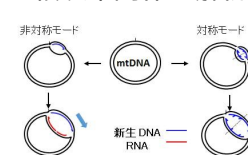


図1 ミトコンドリアDNA複製モード

DNA は非対称的複製モードが抑制されたときに減少することを見出し、7S DNA が非対称的複製モードに関与

することを見出した (原著 1)。

DNA のメチル化によるエピゲノミック制御は核 DNA の発現制御において非常に重要な役割を担っている。ミトコンドリア DNA では DNA のメチル化の存在そのものが長い議論の対象になっている。公開されている網羅的なゲノムメチル化データベースではミトコンドリア DNA では L 鎖にメチル化が偏在するという、通常の DNA メチル化反応とは矛盾する報告が多数存在する。我々は極めて高純度に精製したミトコンドリア DNA を用いて質量分析で解析した結果、有意な量のメチル化シトシンは検出できなかった。一方でその高純度のミトコンドリア DNA を用い、通常行われる脱アミノ化反応によるシトシンのウラシル化後の PCR シークエンスによるメチル化の検出を試みた結果、確かに高度に L 鎖のメチル化が検出できた。メチル化がないはずの PCR で増幅したミトコンドリア DNA でも同様の結果が得られた。そこで脱アミノ化反応の条件

を検討したところ、ミトコンドリア DNA の H 鎖は、通常行われている脱アミノ化反応時間で十分に脱アミノ化されるが、L 鎖はほとんど脱アミノ化されないことが分かった。脱アミノ化反応時間を充分にとると、これまで観察された L 鎖の見かけ上のメチル化は消失した。これらのことより、ミトコンドリア DNA がメチル化されているとのこれまでの報告は脱アミノ化条件が不十分であることが原因であることを明らかにし、ミトコンドリア DNA にメチル化がないことを最終的に証明できたと考えている（投稿中）。

ミトコンドリアの DNA ヘリカーゼである Twinkle の過剰発現マウスを用いて、複製の亢進によるミトコンドリア DNA の増加が、TFAM の過剰発現マウスと同様に心筋の保護作用があることを見出し、改めて組織や臓器の機能維持にミトコンドリア DNA の維持が重要であることを示した（原著 10）。

(ii) ミトコンドリア DNA 翻訳機構の解析：

これまでに p32/gC1qR が RNA シャペロンとしてミトコンドリア DNA の翻訳を制御していることを、p32 遺伝子ノックアウトマウスの MEF 細胞を用いて明らかにした。全身性の p32 遺伝子ノックアウトマウスは胎生致死であったので、本期間に心筋、神経、マクロファージ特異的ノックアウトマウスの解析を行った。それぞれ、拡張性心筋症、白質脳症、抗原提示能低下を引き起こした。特に神経特異的ノックアウトでは、神経細胞死ではなくミエリン細胞の細胞死による軸索変性が強く出現し、ミトコンドリアでの翻訳低下の神経細胞種間の感受性の違いが明らかにできた（心筋、神経は投稿中、マクロファージは投稿準備中）。

ミトコンドリアに存在するプロテアーゼはミトコンドリアタンパク質の品質管理に重要な役割を果たしている。mRNA の安定性に関わる LRPPRC1 がミトコンドリアに存在するプロテアーゼ CIPx の特異的基質であること、CIPx が LRPPRC1 分解を通してミトコンドリアの翻訳を制御しているのみならず、mRNA のプロセッシングも制御していることを示した（投稿中）。

(iii) 新規マイトファジー制御因子の探索：

ヒト細胞でのミトコンドリア特異的オートファジー（マイトファジー）を蛍光タンパク質で検出する新しい系を作り上げ、網羅的 RNAi ライブラリーでスクリーニングした結果、MAPK1、MAPK14 経路がマイトファジー誘導シグナル経路であることを見出した。さらにマイトファジーは、alternative autophagy の様式で基本的に起こることを明らかにした（原著 12）。

ATG32 は酵母でのマイトファジーの必須アダプター因子である。酵母 *Pichia pastoris* での ATG32 の発現が Sin3-Rpd3 複合体でコントロールされていた（原著 17）

ATG32 の活性化にはリン酸化が必要であることを見出し、そのキナーゼが Casein

kinase 2 であることを同定した（原著 31）

(2) 血液を用いたミトコンドリア機能評価検査診断システムの構築

(i) メタボローム、プロテオーム解析：

まず、血漿に含まれる多種多様な低分子代謝物をできるだけ網羅的に測定できるように、分画法等を最適化し、複数の質量分析装置や分離モードを組み合わせた独自の全方位的代謝物測定技術（メタボローム

解析）を基本的に確立した（図 2）。現在、血漿から約 1000 種の代謝産物が解析できる。Multiple Reaction Monitoring (MRM) 法によるプロテオーム解析系も立ち上げ、タンパク質研究において重要なリン酸化タンパク質の同定系も稼働している。代謝、タンパク質解析で現在多くの研究室と共同研究が進行中であり、代謝解析の共同研究の一例は原著 18。

臓器別のミトコンドリア機能障害モデルとして、臓器特異的 p32 ノックアウトマウス血漿のメタボローム解析を行い、有用な臓器特異的な低分子代謝物・脂質の複合診断マーカーを絞り込んでいく（図 3、特許と今後の研究の関係から、低解像度にしていく）。今後それらの有用性の検証を行っていく予定。

(ii) ミトコンドリア病患者血漿の解析：

ミトコンドリア病の MELAS 患者 20 名と対照群 20 名の血漿を用いて代謝物解析を行い、これまで知られていなかった共通した化学特性を持つ一群の代謝産物を同定した。それらはミトコンドリア病モデルマウスにおいても確認された。現在、それらの疾患の病態における意義を解析中。

(iii) 新規ミトコンドリア病遺伝子の探索

原因遺伝子未知のミトコンドリア病患者の次世代シーケンサーを用いた解析の結果、ECHS1 を原因遺伝子として同定した（原著 16）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 37 件)

原著（すべて査読あり）

1. Qu, J., Yasukawa, T., Kang, D. Suppression of mitochondrial transcription initiation complexes changes the balance of replication intermediates of mitochondrial DNA and reduces 7S DNA in cultured human cells, *J Biochem* (2016 Feb 8. pii: mvw010. [Epub ahead of print])
2. Ichiyama, M., Ohga, S., Ochiai, M., Tanaka, K., Matsunaga, Y., Kusuda, T., Inoue, H.,

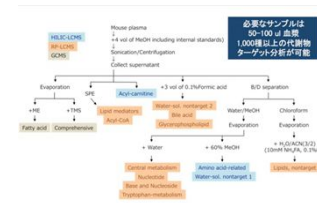


図2 代謝物アンサンブル解析法の開発

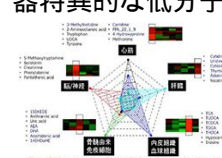


図3 臓器別ミトコンドリア障害を識別する複合バイオマーカー

- Ishimura, M., Takimoto, T., Koga, Y., Hotta, T., Kang, D., Hara, T.: Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism, **Pediatr Res** 79, 81-86 (2016)
3. Ichiyama, M., Ohga, S., Ochiai, M., Fukushima, K., Ishimura, M., Torio, M., Urata, M., Hotta, T., Kang, D., Hara, T.: Fetal hydrocephalus and neonatal stroke as the first presentation of protein C deficiency, **Brain Dev** 38, 253-256(2016)
 4. Ichihara, K., Yomamoto, Y., Hotta, T., Hosogaya, S., Miyachi, H., Itoh, Y., Ishibashi, M., Kang, D., Committee on Common Reference Intervals, J. S. O. C. C.: Collaborative derivation of reference intervals for major clinical laboratory tests in Japan, **Ann Clin Biochem** 53, 347-356 (2016)
 5. Ichiyama, M., Ohga, S., Ochiai, M., Tanaka, K., Matsunaga, Y., Kusuda, T., Inoue, H., Ishimura, M., Takimoto, T., Koga, Y., Hotta, T., Kang, D., Hara, T.: Age-specific onset and distribution of the natural anticoagulant deficiency in pediatric thromboembolism, **Pediatr Res** 79,81-6 (2016)
 6. Wang, L., Ishihara, T., Ibayashi, Y., Tatsushima, K., Setoyama, D., Hanada, Y., Takeichi, Y., Sakamoto, S., Yokota, S., Mihara, K., Kang, D., Ishihara, N., Takayanagi, R., Nomura, M.: Disruption of mitochondrial fission in the liver protects mice from diet-induced obesity and metabolic deterioration, **Diabetologia** 58, 2371-2380 (2015)
 7. Ogawa, E., Furusyo, N., Murata, M., Hayashi, T., Shimizu, M., Mukae, H., Toyoda, K., Hotta, T., Uchiumi, T., Hayashi, J.: Impact of HCV kinetics on treatment outcome differs by the type of real-time HCV assay in NS3/4A protease inhibitor-based triple therapy, **Antiviral Res** 12, 35-42. (2015)
 8. Mukai, N., Ninomiya, T., Hata, J., Hirakawa, Y., Ikeda, F., Fukuhara, M., Hotta, T., Koga, M., Nakamura, U., Kang, D., Kitazono, T., Kiyohara, Y.: Association of hemoglobin A1c and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study, **Cardiovasc Diabetol** 14, 84. (2015)
 9. Kiyosuke, M., Kibe, Y., Oho, M., Kusaba, K., Shimono, N., Hotta, T., Kang, D., Shobuike, T., Miyamoto, H.: Comparison of Two Types of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time of Flight Mass Spectrometers for the Identification and Typing of *Clostridium difficile*, **J Med Microbiol** 64, 1144-1150 (2015)
 10. Ikeda, M., Ide, T., Fujino, T., Arai, S., Saku, K., Kakino, T., Tynnismaa, H., Yamasaki, T., Yamada, K., Kang, D., Suomalainen, A., Sunagawa, K.: Overexpression of TFAM or twinkle increases mtDNA copy number and facilitates cardioprotection associated with limited mitochondrial oxidative stress, **PLoS One** 10, e0119687. (2015)
 11. Ikeda, K., Ichihara, K., Hashiguchi, T., Hidaka, Y., Kang, D., Maekawa, M., Matsumoto, H., Matsushita, K., Okubo, S., Tsuchiya, T., Furuta, K., Committee for Standardization, T. J. S. o. L. M. J.: Evaluation of the short-term stability of specimens for clinical laboratory testing, **Biopres Biobank** 13, 135-143. (2015)
 12. Hirota, Y., Yamashita, S., Kurihara, Y., Jin, X., Aihara, M., Saigusa, T., Kang, D., Kanki, T.: Mitophagy is primarily due to alternative autophagy and requires the MAPK1 and MAPK14 signaling pathways, **Autophagy** 11, 332-343 (2015)
 13. Arakawa, T., Kobayashi-Yurugi, T., Alguel, Y., Iwanari, H., Hatae, H., Iwata, M., Abe, Y., Hino, T., Ikeda-Suno, C., Kuma, H., Kang, D., Murata, T., Hamakubo, T., Cameron, A., Kobayashi, T., Hamasaki, N., Iwata, S.: Crystal structure of the anion exchanger domain of human erythrocyte band 3, **Science** 350, 680-684 (2015)
 14. Shiota, M., Itsumi, M., Takeuchi, A., Imada, K., Yokomizo, A., Kuruma, H., Inokuchi, J., Tatsugami, K., Uchiumi, T., Oda, Y., Naito, S.: Crosstalk between epithelial-mesenchymal transition and castration resistance mediated by Twist1/AR signaling in prostate cancer, **Endocr Relat Cancer** 22, 889-900 (2015)
 15. Shiota, M., Fujimoto, N., Yokomizo, A., Takeuchi, A., Itsumi, M., Inokuchi, J., Tatsugami, K., Uchiumi, T., Naito, S.: SRD5A gene polymorphism in Japanese men predicts prognosis of metastatic prostate cancer with androgen-deprivation therapy, **Eur J Cancer** 51, 1962-1969. (2015)
 16. Sakai, C., Yamaguchi, S., Sasaki, M., Miyamoto, Y., Matsushima, Y., Goto, Y.: ECHS1 Mutations Cause Combined Respiratory Chain Deficiency Resulting in Leigh Syndrome, **Hum Mut** 36, 232-239 (2015)
 17. Aihara, M., Jin, X., Kurihara, Y., Yoshida, Y., Matsushima, Y., Oku, M., Hirota, Y., Saigusa, T., Aoki, Y., Uchiumi, T., Yamamoto, T., Sakai, Y., Kang, D., Kanki, T.: Tor and the Sin3-Rpd3 complex regulate expression of the mitophagy receptor protein Atg32 in yeast, **J Cell Sci** 127, 3184-3196. (2014)
 18. Baba, T., Otake, H., Sato, T., Miyabayashi, K., Shishido, Y., Wang, C. Y., Shima, Y., Kimura, H., Yagi, M., Ishihara, Y., Hino, S.,

- Ohgawa, H., Nakao, M., Yamazaki, T., Kang, D., Ohkawa, Y., Suyama, M., Chung, B. C., Morohashi, K.: Glycolytic genes are targets of the nuclear receptor Ad4BP/SF-1, **Nat Commun** 5, 3634 (2014)
19. Hoshina, T., Nakashima, Y., Sato, D., Nanishi, E., Nishio, H., Nagata, H., Yamamura, K., Doi, T., Shiokawa, Y., Koga, Y., Kang, D., Ohga, S., Hara, T.: Staphylococcal endocarditis as the first manifestation of heritable protein S deficiency in childhood, **J Infect Chemother** 20, 128-130 (2014)
21. Iizuka, Y., Yamashita, K., Sakasegawa, S., Hanada, T., Tani, W., Adachi, H., Haga, R., Yamaguchi, M., Kurotani, W., Sekiguchi, M., Osawa, S., Hosogaya, S., Kang, D., Ueda, S.: Improvement and evaluation of a 1,2-dioleoylglycerol method for measuring pancreatic lipase catalytic activity in serum, **Cl in Chem Lab Med** 52e, 171-173 (2014)
22. Itsumi, M., Shiota, M., Yokomizo, A., Takeuchi, A., Kashiwagi, E., Dejjima, T., Inokuchi, J., Tatsugami, K., Uchiumi, T., Naito, S.: PMA induces androgen receptor downregulation and cellular apoptosis in prostate cancer cells, **J Mol Endocrinol** 53, 31-41 (2014)
23. Mukai, N., Yasuda, M., Ninomiya, T., Hata, J., Hirakawa, Y., Ikeda, F., Fukuhara, M., Hotta, T., Koga, M., Nakamura, U., Kang, D., Kitazono, T., Kiyohara, Y.: Thresholds of various glycemic measures for diagnosing diabetes based on prevalence of retinopathy in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study, **Cardiovasc Diabetol** 13, 45 (2014)
24. Shiota, M., Itsumi, M., Yokomizo, A., Takeuchi, A., Imada, K., Kashiwagi, E., Inokuchi, J., Tatsugami, K., Uchiumi, T., Naito, S.: Targeting ribosomal S6 kinases/Y-box binding protein-1 signaling improves cellular sensitivity to taxane in prostate cancer **Prostate** 74, 829-838 (2014)
25. Shiota, M., Yokomizo, A., Takeuchi, A., Imada, K., Kashiwagi, E., Song, Y., Inokuchi, J., Tatsugami, K., Uchiumi, T., Naito, S.: Inhibition of protein kinase C/Twist1 signaling augments anticancer effects of androgen deprivation and enzalutamide in prostate cancer, **Cl in Cancer Res** 20, 951-961 (2014)
26. Shiota, M., Yokomizo, A., Takeuchi, A., Itsumi, M., Imada, K., Kashiwagi, E., Inokuchi, J., Tatsugami, K., Uchiumi, T., Naito, S.: Inhibition of RSK/YB-1 signaling enhances the anti-cancer effect of enzalutamide in prostate cancer, **Prostate** 74, 959-969 (2014)
27. Song, Y. H., Shiota, M., Yokomizo, A., Uchiumi, T., Kiyoshima, K., Kuroiwa, K., Oda, Y., Naito, S.: Twist1 and Y-box-binding protein-1 are potential prognostic factors in bladder cancer, **Urol Oncol** 32, 31.e1-7 (2014)
28. Unal, S., Gumruk, F., Yigit, S., Tuncer, M., Tavil, B., Cil, O., Takci, S., Urata, M., Hotta, T., Kang, D., Cetin, M.: A novel mutation in protein C gene (PROC) causing severe phenotype in neonatal period, **Pediatr Blood Cancer** 61, 763-764 (2014)
29. Fang, J., Uchiumi, T., Yagi, M., Matsumoto, S., Amamoto, R., Takazaki, S., Yamaza, H., Nonaka, K., Kang, D.: Dihydroorotate dehydrogenase is physically associated with the respiratory complex and its loss leads to mitochondrial dysfunction, **Biosci Rep** 33, 217-227 (2013)
30. Itsumi, M., Shiota, M., Yokomizo, A., Kashiwagi, E., Takeuchi, A., Tatsugami, K., Inokuchi, J., Song, Y., Uchiumi, T., Naito, S.: Human heterochromatin protein 1 isoforms regulate androgen receptor signaling in prostate cancer, **J Mol Endocrinol** 50, 401-409 (2013)
31. Kanki, T., Kurihara, Y., Jin, X., Goda, T., Ono, Y., Aihara, M., Hirota, Y., Saigusa, T., Aoki, Y., Uchiumi, T., Kang, D.: Casein kinase 2 is essential for mitophagy, **EMBO Rep** 14, 788-794. (2013)
32. Kashiwagi, E., Shiota, M., Yokomizo, A., Itsumi, M., Inokuchi, J., Uchiumi, T., Naito, S.: Prostaglandin receptor EP3 mediates growth inhibitory effect of aspirin through androgen receptor and contributes to castration resistance in prostate cancer cells, **Endocr Relat Cancer** 20, 431-441 (2013)
33. Matsuda, T., Kanki, T., Tanimura, T., Kang, D., Matsuura, E. T.: Effects of overexpression of mitochondrial transcription factor A on lifespan and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster*, **Biochem Biophys Res Commun** 430, 717-721. (2013)
34. Matsunaga, Y., Ohga, S., Kinjo, T., Ochiai, M., Ito, N., Doi, T., Kang, D., Hara, T.: Neonatal asphyxia and renal failure as the presentation of non-inherited protein C deficiency, **J Perinatol** 33, 239-241 (2013)
35. Nakanishi, N., Fukuoh, A., Kang, D., Iwai, S., Kuraoka, I.: Effects of DNA lesions on the transcription reaction of mitochondrial RNA polymerase: implications for bypass RNA synthesis on oxidative DNA lesions, **Mutagenesis** 28, 117-123 (2013)
36. Ohga, S., Ishiguro, A., Takahashi, Y., Shima, M., Taki, M., Kaneko, M., Fukushima, K., Kang, D., Hara, T.: Protein C deficiency as the major cause of thrombophilias in childhood, **Pediatr Int** 55, 267-271. (2013)
37. Uchiumi, T., Tanamachi, H., Kuchiwaki, K.,

Kajita, M., Matsumoto, S., Yagi, M., Kanki, T., Kang, D.: Mutation and functional analysis of ABCC2/multidrug resistance protein 2 in a Japanese patient with Dubin-Johnson syndrome, *HepatoI Res* 43, 569-575(2013)

〔学会発表〕(計 11 件)

(1)p32/gC1qR の臓器特異的ノックアウトマウスの解析

康東天(シンポジウム「ミトコンドリア新機能と破綻による疾患」招待講演)

第 86 回日本生化学会大会

2013 年 9 月 11-13 日(横浜)

(2) ERAL1 and p32:factors for mitochondrial ribosome assembly

Dongchon Kang

(Session: Mitochondrial Gene Expression, invited speaker)

10th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine

2013, November 3-5 (Seoul, Korea)

(3)ミトコンドリアゲノム安定性と代謝

康東天

(シンポジウム「ミトコンドリア生物学からミトコンドリア疾患学へ」招待講演、世話人)

第 87 回日本内分泌学会総会

2014 年 4 月 24-26 日(福岡)

(4)ミトコンドリア翻訳因子 p32/gC1qR 臓器特異的ノックアウトマウスの解析

康東天

(シンポジウム「細胞と個体におけるミトコンドリアの形成と維持機能」招待講演、世話人)

第 87 回日本生化学会大会

2014 年 10 月 15-18 日(京都)

(5) Tissue specific KO mice of p32/gC1qR, a mitochondrial RNA chaperone: brain and heart

Dongchon Kang (invited speaker)

The 11th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine

2014, November 14-15 (Taipei, Taiwan)

(6) Brain - and heart-specific disruption of p32 gene in mice causes vacuolar degeneration in mid-brain and dilated cardiomyopathy

Dongchon Kang (invited speaker)

The 9th International Symposium of Genomic Medicine

2014, November 15-16 (Changhua, Taiwan)

(7)ミトコンドリアと疾患

康東天(会長講演)

第 61 回日本臨床検査医学会学術集会

2014 年 11 月 22-25 日(福岡)

(8)ミトコンドリア異常と臨床検査

康東天

(招待講演、シンポジウム：未来的臨床検査のパーспекティブ)

第 10 回日本臨床検査医学会特別例会

第 29 回日本医学会総会 2015 関西・分科会

2015 年 4 月 13 日(京都)

(9) TFAM と p32 の機能から考えるミトコンドリアの維持と疾患

康東天(招待講演、特別講演)

第 68 回日本酸化ストレス学会

2015 年 6 月 11-12 日(鹿児島)

(10) Mitochondrial p32 is essential for OXPHOS and TLR-mediated activation in dendritic cells

Dongchon Kang (Invited speaker)

The 12th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine

2015 November 14-15 (Hangzhou, China)

(11) 酸化ストレスの発生と制御

康東天(ワークショップ：酸化ストレスの発がん抑制と制御：発がん抑制をめぐって、世話人、招待講演)

第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会

2015 年 12 月 1 - 4 日(神戸)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.cclm2.med.kyushu-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

康東天(KANG DONGCHON)

九州大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：80214716

(2) 連携研究者

内海 健(UCHIUMI TAKESHI)

九州大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：80253798

松島 雄一(MATSUSHIMA YUICHI)

九州大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：20571342

安川 武宏(YASUKAWA TAKEHIRO)

九州大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：90646720

高崎 伸也(SHINYA TAKAZAKI)

九州大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号：90435149