大橋　憲太郎

Kentaro Oh-hashi

所属 Affiliation

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・准教授

（創薬科学専攻・システム生命工学研究領域）

岐阜大学大学院自然科学技術研究科・準教授 （生命科学・化学専攻）

岐阜大学高等研究院 One Medicine ﾄﾗﾝｽﾚｰｼｮﾅﾙﾘｻｰﾁｾﾝﾀｰ (COMIT)・

准教授（革新的モダリティ創出部門）

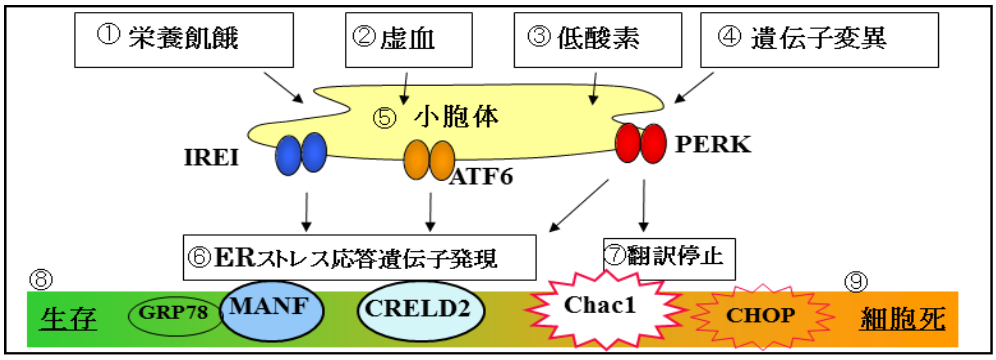
United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences, Gifu University; Associate Professor (Field of System Biological Technologies, Medicinal Sciences Division)
Graduate School of Natural Science and Technology, Gifu University; Associate Professor (Chemistry and Biomolecular Science)
Center for One Medicine Innovative Translational Research (COMIT); Associate Professor (Division of Innovative Modality Development)

専門 Research Area	**神経科学，細胞生物学** Neuroscience, Cell Biology
研究課題 代表的な研究	① **新規小胞体ストレス応答因子の同定およびその機能解析に関する研究** 細胞内外からの種々の刺激により引き起こされる小胞体ストレスは、小胞体に局在するストレスセンサーの活性化を引き起こし、細胞保護または細胞死に関わる特異的な因子を誘導することが知られている。この小胞体ストレス応答は、アルツハイマー病など神経変性疾患のみならず、糖尿病や虚血性心疾患など多くの疾患の発症・進行に関わることが報告されている。我々は、DNA アレイ法による新規小胞体ストレス応答因子の探索により、cysteine-rich with EGF-like domains2（CRELD2）などを同定し、その転写制御および細胞内挙動を明らかにした。現在、これら新規因子の生理機能および神経変性疾患などの病態への関わりについて解析を行っている。 ② **新規栄養因子 MANF および CDNF の機能解析に関する研究** Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor（MANF）は、小胞体ストレス誘導性の新規栄養因子であり、そのホモログとして cerebral dopamine neurotrophic factor（CDNF）が報告されている。MANF は、我々が行った新規小胞体ストレス応答因子の探索でも得られており、神経細胞系における転写制御およびマウス特異的スプライシングバリアントについて報告している。これらは神経系のみならず末梢組織にも発現し、細胞保護効果を示すことが報告されているが、その受容体およびシグナル伝達機構は全く明らかにされていない。今後、これら因子の詳細な機能解明することにより、新たな神経細胞保護薬の開発につなげていきたいと考えている。 ③ **低分子量ルシフェラーゼ NanoLuc およびその誘導体を用いた細胞内シグナル解析系の開発に関する研究** 低分子量ルシフェラーゼ NanoLuc は、従来のルシフェラーゼと比べ 100 倍近い活性を有している。このルシフェラーゼおよび誘導体（Split luciferase, NanoBit）とゲノム編集技術を組み合わせることで、ER ストレスをはじめとする種々の細胞応答解析系の確立を試みている。これにより神経変性疾患等に関わるストレスシグナル系の解析およびそれらを標的とした薬剤の探索に役立つものと考えられる。
Main Research Projects	① **Identification and functional analysis of novel factors involved in unfolded protein response（UPR）** It is known that endoplasmic reticulum（ER）stress, which can be induced by various extra-and intra-cellular stimuli, triggers activation of stress sensors localized on the ER, thereby inducing specific factors involved in cytoprotection or cell death. Also, it was reported that such response, namely unfolded protein response（UPR）, is associated with development and progression of many diseases including diabetes and ischemic heart diseases as well as neurodegenerative diseases（e.g. Alzheimer's disease）. We employed a DNA array approach to identify novel factors involved in UPR and have identified several proteins to date. One such factor is cysteine-rich with EGF-like domains2（CRELD 2）protein, and we have successfully revealed its transcriptional regulation and intracellular behavior. We are currently investigating these new factors with a focus on their physiological function and pathology associated with neurodegenerative diseases. ② **Functional analysis of novel trophic factors, MANF and CDNF**

Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor（MANF）is a novel ER stress-inducible trophic factor, and its homolog is cerebral dopamine neurotrophic factor（CDNF）. We also identified MANF as a novel factor involved in UPR, and reported its transcriptional regulation in cell lines of neuronal origin and its mouse-specific splice variant. It was also reported that they are expressed in peripheral tissues as well as the neural system, and have cytoprotective effects. However, their receptors and signal transduction pathways are completely unknown. We plan to conduct detailed functional analysis of these factors, and to link the results to the development of novel neuroprotective agents.

③ **Use of low molecular weight NanoLuc luciferase and its derivative NanoBit to establish an experimental system for elucidating intracellular signaling pathways**

NanoLuc, a low molecular weight luciferase, is about 100 times more active than conventional luciferase. We aimed to establish an experimental system to study signaling pathways for endoplasmic reticulum (ER) stress and various other cellular responses, by combining genome editing technology with NanoLuc and its derivative NanoBit, which is a split NanoLuc. This experimental system will be useful for elucidating stress signaling pathways involved in, for example, neurogenerative diseases, and for screening novel drugs that target these pathways.



① Nutrient starvation
② Ischemia
③ Hypoxia
④ Genetic mutation
⑤ Endoplasmic reticulum（ER）
⑥ ER stress-inducible gene expression（gene expression upon UPR）
⑦ Translational repression
⑧ Cell survival
⑨ Cell death

研究業績
(過去 5 年)

原著論文

1. Kanamori A, Hinaga S, Hirata Y, Amaya F, Oh-hashi K. Molecular characterization of wild-type and HSAN2B-linked FAM134B. *Mol Biol Rep. in press* (IF: 2.742) 査読あり
2. Kawaguchi K, Watanabe M, Furukawa S, Koga K, Kanamori H, Ikemoto MJ, Takashima S, Maeda M, Oh-hashi K, Hirata Y, Furuta K, Takemori H. Intermittent inhibition of FYVE finger-containing phosphoinositide kinase induces melanosome degradation in B16F10 melanoma cells. *Mol Biol Rep. in press* (IF:2.742) 査読あり
3. Oh-hashi K, Nakamura H, Ogawa H, Hirata Y, Sakurai K. Elucidation of OSW-1-Induced Stress Responses in Neuro2a Cells. *Int J Mol Sci.* 24(6):5787 (2023) (IF:6.208, CS:7.8) 査読あり
4. Uchio-Yamada K, Yasuda K, Oh-hashi K, Manabe N. Abnormal glomerular basement membrane maturation impairs mesangial cell differentiation during murine postnatal nephrogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 324(1):F124-F134

(2023) (IF:4.097) 査読あり

5. Kato K, Takahashi M, Oh-hashi K, Ando K, Hirata Y. Quercetin and resveratrol inhibit ferroptosis independently of Nrf2-ARE activation in mouse hippocampal HT22 cells. *Food Chem Toxicol.* 172:113586 (2023) (IF:5.572, CS:11.2) 査読あり
6. Takahashi M, Hamamoto A, Oh-hashi K, Takemori H, Furuta K, Hirata Y. Antiferroptotic Activities of Oxindole GIF-0726-r Derivatives: Involvement of Ferrous Iron Coordination and Free-Radical Scavenging Capacities. *ACS Chem Neurosci.* 14(10):1826-1833 (2023) (IF:5.780, CS:7.7) 査読あり
7. Murase R, Yamamoto A, Hirata Y, Oh-hashi K. Expression analysis and functional characterization of thioredoxin domain-containing protein 11. *Mol Biol Rep.* 49(11):10541-10556 (2022) (IF:2.742) 査読あり
8. Takashima S, Fujita H, Toyoshi K, Ohba A, Hirata Y, Shimozawa N, Oh-hashi K. Hypomorphic mutation of PEX3 with peroxisomal mosaicism reveals the oscillating nature of peroxisome biogenesis coupled with differential metabolic activities. *Mol Genet Metab.* 137(1-2):68-80 (2023). (IF:4.204, CS:6.5) 査読あり
9. Hirata Y, Oka K, Yamamoto S, Watanabe H, Oh-hashi K, Hirayama T, Nagasawa H, Takemori H, Furuta K. Haloperidol Prevents Oxytosis/Ferroptosis by Targeting Lysosomal Ferrous Ions in a Manner Independent of Dopamine D2 and Sigma-1 Receptors. *ACS Chem Neurosci.* 13(18):2719-2727 (2023) (IF:5.780, CS:7.7) 査読あり
10. Hasegawa Y, Motoyama M, Hamamoto A, Kimura S, Kamatari YO, Kamishina H, Oh-hashi K, Furuta K, Hirata Y. Identification of Novel Oxindole Compounds That Suppress ER Stress-Induced Cell Death as Chemical Chaperones. *ACS Chem Neurosci.* 13(7):1055-1064, (2022) (IF:5.780, CS:7.7) 査読あり
11. Hirata Y, Okazaki R, Sato M, Oh-hashi K, Takemori H, Furuta K. Effect of ferroptosis inhibitors oxindole-curcumin hybrid compound and N,N-dimethylaniline derivatives on rotenone-induced oxidative stress. *Eur J Pharmacol.* 928:175119, (2022) (IF:5.195, CS:8.7) 査読あり
12. Burayk S, Oh-hashi K, Kandeel M. Drug Discovery of New Anti-Inflammatory Compounds by Targeting Cyclooxygenases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 15(3):282, (2022) (IF: 5.215) 査読あり
13. Takemori H, Koga K, Kawaguchi K, Furukawa S, Ito S, Imaishi J, Watanabe M, Maeda M, Mizoguchi M, Oh-hashi K, Hirata Y, Furuta K. Visualization of mitophagy using LysoKK, a 7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole-(arylpropyl) benzylamine derivative. *Mitochondrion.* 62:176-180, (2022) (IF:4.534 , CS:8.8) 査読あり
14. Oh-hashi K, Hasegawa T, Naruse Y, Hirata Y. Molecular characterization of mouse CREB3 regulatory factor in Neuro2a cells. *Mol Biol Rep.* 48(7):5411-5420, (2021) (IF:2.742) 査読あり
15. Hirata Y, Tsunekawa Y, Takahashi M, Oh-Hashi K, Kawaguchi K, Hayazaki M, Watanabe M, Koga KI, Hattori Y, Takemori H, Furuta K. Identification of novel neuroprotective N,N-dimethylaniline derivatives that prevent oxytosis/ ferroptosis and localize to late endosomes and lysosomes. *Free Radic Biol Med.* 174:225-235, (2021) (IF:8.101, CS:12.3) 査読あり
16. Hirata Y, Motoyama M, Kimura S, Takashima M, Ikawa T, Oh-hashi K, Kamatari YO. Artepillin C, a major component of Brazilian green propolis, inhibits

endoplasmic reticulum stress and protein aggregation. *Eur J Pharmacol.* 912:174572, (2021) (IF:8.101, CS:14)査読あり

17. Kandeel M, Yamamoto M, Park BK, Al-Taher A, Watanabe A, Gohda J, Kawaguchi Y, Oh-hashi K, Kwon HJ, Inoue JI. Discovery of New Potent anti-MERS CoV Fusion Inhibitors. *Front Pharmacol.* 12:685161, (2021) (IF:5.988, CS:6.6)査読あり
18. Oh-hashi K, Hasegawa T, Mizutani Y, Takahashi K, Hirata Y. Elucidation of brefeldin A-induced ER and Golgi stress responses in Neuro2a cells. *Mol Cell Biochem*. 476(10):3869-3877, (2021) (IF:3.842) 査読あり
19. Oh-hashi K, Yamamoto Y, Murase R, Hirata Y. Comparative analysis of CREB3 and CREB3L2 protein expression in HEK293 cells. *Int J Mol Sci* 22(5):2767, (2021). (IF:6.208 , CS:7.8) 査読あり
20. Maeda M, Suzuki M, Takashima S, Sasaki T, Oh-hashi K, Takemori H. The New Live Imagers MitoMM1/2 for Mitochondrial Visualization. *Biochem Biophys Res Commun*. 562:50-54, (2021). (IF:3.322, CS:6.1) 査読あり
21. Oh-hashi K, Kohno H, Hirata Y. Transcriptional regulation of the ER stress-inducible gene Sec16B in Neuro2a cells. *Mol Cell Biochem*. 476(1):35-44, (2021). (IF:3.842) 査読あり
22. Ikawa T, Sato M, Oh-hashi K, Furuta K, Hirata Y. Oxindole-curcumin hybrid compound enhances the transcription of γ-glutamylcysteine ligase. *Eur J Pharmacol*. 896:173898, (2021). (IF:5.195, CS:8.7) 査読あり
23. Kandeel M, Abdelrahman AHM, Oh-hashi K, Ibrahim A, Katharigata V, Morsyand M, Ibrahim MAA. Repurposing of FDA-approved antivirals, antibiotics, anthelmintics, antioxidants, and cell protectives against SARS-CoV-2 papain-like protease. *J Biomol Struc Dyn*. 29:1-8, (2021). (IF:5.235) 査読あり
24. Nomura Y, Sylvester CF, Nguyen LO, Kandeel M, Hirata Y, Mungrue IN, Oh-hashi K. Characterization of the 5'-flanking region of the human and mouse CHAC1 genes. *Biochem Biophys Rep*. 24:100834, (2020). (CS:4.1) 査読あり
25. Yagyu K, Hasegawa Y, Sato M, Oh-hashi K, Hirata Y. Activation of protein kinase R in the manganese-induced apoptosis of PC12 cells. *Toxicology*. 442:152526, (2020). (IF:4.571, CS:6.9) 査読あり
26. Oh-hashi K, Kohno H, Kandeel M, Hirata Y. Characterization of IRE1α in Neuro2a cells by pharmacological and CRISPR /Cas9 approaches. *Mol Cell Biochem.* 465(1-2):53-64, (2020). (IF:3.842) 査読あり
27. Oh-hashi K, Hirata Y. Elucidation of the molecular characteristics of wild-type and ALS-linked mutant SOD1 using the NanoLuc complementation reporter system. *Appl Biochem Biotechnol.* 190:674-685, (2020). (IF:3.094) 査読あり
28. Kandeel M, Yamamoto M, Al-Taher A, Watanabe A, Oh-hashi K, Park BK, Kwon HJ, Inoue JI, Al-Nazawi M. Small Molecule Inhibitors of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion by Targeting Cavities on Heptad Repeat Trimers. *Biomol Ther (Seoul).* 4, (2020). (IF:4.231) 査読あり
29. Nagase H, Katagiri Y, Oh-hashi K, Geller HM, Hirata Y. Reduced Sulfation Enhanced Oxytosis and Ferroptosis in Mouse Hippocampal HT22 Cells. *Biomolecules.* 10(1), (2020). (IF:6.064) 査読あり
30. Hirata Y, Ito Y, Takashima M, Yagyu K, Oh-hashi K, Suzuki H, Ono K, Furuta K, Sawada M. Novel oxindole-curcumin hybrid compound for anti-oxidative stress and neuroprotection. *ACS Chem Neurosci*. 11:76-85, (2020). (IF:5.780, CS:7.7)

査読あり

31. Oh-hashi K, Takahashi K, Hirata Y. Regulation of the ER-bound transcription factor Luman/ CREB3 in HEK293 cells *FEBS Lett.* 593:2771-2778, (2019). (IF:3.864, CS:7.2) 査読あり
32. Mahmoud Kandeel, Abdulla Al-Taher, Mohammed Al-Nazawi, Kentaro Oh-hashi. Substructural dynamics of the phase-I drug metabolizing enzyme, carbonyl reductase 1, in response to various substrate and inhibitor configurations. *Trop J Pharm Res.* 18:1635-1641, (2019). (IF:0.533) 査読あり
33. Oh-hashi K, Matsumoto S, Sakai T, Hirata Y, Okuda K, Nagasawa H. Effects of 2-(2-Chlorophenyl) ethylbiguanide on ERAD Component Expression in HT-29 Cells Under a Serum- and Glucose-Deprived Condition. *Appl Biochem Biotechnol.* 188:1009-1021, (2019). (IF:3.094) 査読あり
34. Hirata Y, Iwasaki T, Makimura Y, Okajima S, Oh-hashi K, Takemori H. Inhibition of double-stranded RNA-dependent protein kinase prevents oxytosis and ferroptosis in mouse hippocampal HT22 cells. *Toxicology*. 418:1-10, (2019). (IF:4.571, CS:6.9) 査読あり
35. Yamaguchi Y, Oh-hashi K, Matsuoka Y, Takemura H, Yamakita S, Matsuda M, Sawa T, Amaya F. Endoplasmic Reticulum Stress in the Dorsal Root Ganglion Contributes to the Development of Pain Hypersensitivity after Nerve Injury. *Neuroscience.* 394:288-299, (2018). (IF:3.708, CS:6.8) 査読あり
36. Oh-hashi K, Fujimura K, Norisada J, Hirata Y. Expression analysis and functional characterization of the mouse cysteine-rich with EGF-like domains 2. *Sci Rep*. 2018 8:12236, (2018). (IF:4.997) 査読あり
37. Oh-hashi K, Soga A, Naruse Y, Takahashi K, Kiuchi K, Hirata Y. Elucidating post-translational regulation of mouse CREB3 in Neuro2a cells. *Mol Cell Biochem*. 448: 287-297, (2018). (IF:3.842) 査読あり
38. Oh-hashi K, Matsumoto S, Sakai T, Nomura Y, Okuda K, Nagasawa H, Hirata Y. Elucidating the rapid action of 2-(2-chlorophenyl)ethylbiguanide on HT-29 cells under a serum- and glucose-deprived condition. *Cell Biol Toxicol*. 34: 279-290, (2018). (IF:6.819) 査読あり
39. Norisada J, Fujimura K, Amaya F, Kohno H, Hirata Y and Oh-hashi K. Application of NanoBiT for monitoring dimerization of the null Hong Kong variant of α-1-antitrypsin, NHK, in living cells. *Mol Biotech*. 60: 539-549, (2018). (IF:2.860) 査読あり
40. Shinjo T, Tanaka T, Okuda H, Kawaguchi AT, Oh-hashi K, Terada Y, Isonishi A, Morita-Takemura S, Tatsumi K, Kawaguchi M, Wanaka A. Propofol induces nuclear localization of Nrf2 under conditions of oxidative stress in cardiac H9c2 cells. *PLoS One*. 13:e0196191, (2018). (IF:3.752) 査読あり
41. Hirata Y, Yamada C, Ito Y, Yamamoto S, Nagase H, Oh-hashi K, Kiuchi K, Suzuki H, Sawada M, Furuta K. Novel oxindole derivatives prevent oxidative stress-induced cell death in mouse hippocampal HT22 cells. *Neuropharmacology*. 15:135:242-252, (2018). (IF:5.273, CS:9.8) 査読あり
42. Oh-hashi K, Sugiura N, Amaya F, Isobe KI, Hirata Y. Functional validation of ATF4 and GADD34 in Neuro2a cells by CRISPR/Cas9-mediated genome editing. *Mol Cell Biochem*. 440:65-75, (2018). (IF:3.842) 査読あり

	著書 1. Okuyama H, Sultan S, Ohara N, Hamazaki T, Langsjoen PH, Hama R, Ogushi Y, Kobayashi T, Natori S, Uchino H, Hashimoto Y, Watanabe S, Tatematsu K, Miyazawa D, Nakamura M, Oh-hashi K. Lipid Nutrition Guidelines: A Comprehensive Analysis (2021)
外部資金 (過去 5 年)	1. 平成 29 年–令和 2 年科学研究費補助金基盤研究 B「Parkin とミトコンドリア機能不全に着目した慢性痛の新規治療戦略」分担 2. 平成 31–令和 5 年科学研究費補助金基盤研究 B「ゴルジ体ストレスシグナルに着目した新たな老年病発症メカニズムの解析」代表 3. 令和 2–4 年科学研究費補助金補助金挑戦的研究(萌芽) 「脳老化に関わる小胞体選択的オートファジー基質の探索と神経老化制御への応用」代表 4. 令和 3–5 年科学研究費補助金基盤研究 B「新規鎮痛因子 GRK2 インタラクトームとミトコンドリア連関による慢性痛治療の確立」分担 5. 令和 3–4 年東海国立大学機構大学横断研究推進プロジェクト「小胞体・ゴルジ体における NOTCH 受容体成熟化機構の解析」代表 6. 令和 4 小川科学技術財団「ガン微小環境を標的とした新規化合物の創製」代表
略歴	平成元年 4 月　名古屋市立大学薬学部入学 平成 5 年 3 月　同上卒業 平成 5 年 4 月　名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程入学 平成 7 年 3 月　同上修了 平成 7 年 4 月　名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程入学 平成 10 年 3 月　同上修了 平成 10 年 4 月　国立療養所中部病院長寿医療研究センターリサーチレジデント 平成 12 年 10 月　京都府立医科大学助手 平成 16 年 3 月　岐阜大学工学部助手 平成 19 年 4 月　岐阜大学工学部助教 平成 26 年 3 月　岐阜大学工学部准教授 平成 27 年 3 月　岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科・准教授（兼任） 令和 5 年 1 月　岐阜大学高等研究院 One Medicine ﾄﾗﾝｽﾚｰｼｮﾅﾙﾘｻｰﾁｾﾝﾀｰ (COMIT)・准教授（兼任）