

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H05154

研究課題名(和文) RNA代謝調節機構の破綻による疾患発症の分子機構解明

研究課題名(英文) Elucidation of the molecular mechanism of disease development by disruption of RNA metabolism

研究代表者

花田 俊勝 (Hanada, Toshikatsu)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：10363350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、tRNA代謝機構が関与する神経変性症の分子機構と、新規RNAキナーゼ分子NOL9の生体内機能について研究を行なった。神経細胞死の原因として報告のある様々なtRNA断片について、*in vitro*および*in vivo*モデルを用いて解析を行なったところ、チロシンtRNAから生じる5'Tyr-tRFがp53依存性の神経細胞死を惹起することが判明した。NOL9について、マウス線維芽細胞や無細胞タンパク質発現系による組換えタンパク質を用いた*in vitro* kinase assayにて検証を行なったが、NOL9分子には全くキナーゼ活性を認めず、既報とは異なる意外な結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、チロシンtRNAから生じるsmall RNAが神経細胞死を惹起し、神経変性疾患の原因になることを示した。また、このsmall RNAはPKM2を結合することでPKM2自体の機能やそれが関与するシグナル伝達機構に影響を及ぼす可能性がある。このように、新たな希少難治性疾患の分子病態メカニズムが明らかになったことで、治療創薬につながる可能性が示された。また、新たな神経細胞死の病態メカニズムが明らかになったことで、高齢社会で社会問題となっているパーキンソン病やアルツハイマー病に対する新たな治療につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the molecular mechanism of neurodegeneration involving tRNA metabolism and the function of a novel RNA kinase molecule, NOL9. *In vitro* and *in vivo* analysis of various tRNA fragments, which have been reported to cause neuronal cell death, revealed that 5'Tyr-tRF derived from tyrosine tRNA induces p53-dependent neuronal cell death. *In vitro* kinase assays using the mouse fibroblasts or recombinant proteins produced by a cell-free protein expression system were performed for NOL9. However, no kinase activity was observed in NOL9 molecules, which was surprisingly different from previous reports.

研究分野：生化学、分子生物学、分子遺伝学

キーワード：RNA 希少疾患 遺伝性神経変性疾患 RNA代謝 動物疾患モデル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、RNA の代謝調節機構をつかさどる分子と様々な疾患との関連が報告されており、「RNA 代謝」という新たな病態機構の解明と関連疾患に対する治療への応用が期待されている。しかしながら、その病態分子機構については未だ不明な点が多い。我々は RNA 代謝機構の分子メカニズムを明らかにするため、RNA キナーゼという非常にユニークな特徴を持つ CLP1 分子に注目し、キナーゼ活性欠損ノックインマウスを作製して CLP1 の生体内における RNA キナーゼとしての役割を検討した。その結果、このマウスモデルが進行性の神経変性疾患を発症することを見出し、その原因として異常な transfer RNA (tRNA) 断片の蓄積による細胞ストレスであることを発見した。さらに、ヒト CLP1 遺伝子突然変異の家系がトルコで発見され、マウスモデル同様に進行性の神経変性疾患を発症することが明らかになった。現在、神経変性疾患症候群の一つである Pontocerebellar hypoplasia Type 10 (PCH10) として認知されるに至っている。

2. 研究の目的

我々は、これまで RNA キナーゼファミリー分子 CLP1 に着目し、CLP1 のキナーゼ活性が tRNA の成熟機構に重要であり、その分子機能の破綻により神経変性疾患が発症することをマウスモデルで明らかにした。さらに、ヒト CLP1 遺伝子突然変異患者は小頭症を伴う神経変性疾患を発症することをつきとめた。本研究では、まず tRNA 代謝機構が関与する神経変性疾患発症の分子機構を明らかにすることを目標とし、さらにもう一つの RNA キナーゼ分子 NOL9 の生体内機能と疾患との関連について独自に樹立したマウスモデルを用いて研究を行う。以上より最終的な目標として、RNA キナーゼファミリーの生体内における分子機構の全容解明と、RNA 代謝異常が関与する疾患の病態分子機構を解明することを目指した。

3. 研究の方法

(1) 神経変性疾患の原因となる RNA 断片の同定。

これまでの CLP1 遺伝子突然変異体の研究から、神経細胞死の原因となる細胞内蓄積性 tRNA 断片種の候補として、tRNA 前駆体から生じる 5' exon 断片 (5' Tyr-tRF)、intron 断片、3' exon 断片が挙げられているが、いまだ明確な結論が得られていない。本研究では、各 tRNA 断片を *in vitro* および *in vivo* の両モデルにおいて発現導入させ、その表現型解析から神経変性疾患との関連性を明らかにする。またプロテオーム解析により、病的 tRNA 断片に結合する分子を明らかにし、病態分子メカニズムの全容解明につなげる。

(2) CLP1 と同様に RNA キナーゼ活性を持つ NOL9 の機能を明らかにする。

NOL9 は核小体に局在し、リボソーム RNA (rRNA) 代謝に関与することが示唆されている。しかしながら、その分子機構、特に生体内におけるキナーゼ活性の役割については全く不明である。本研究において、NOL9 のキナーゼ活性の意義をキナーゼ活性欠損 NOL9 ノックインマウスを用いて解析する。

(3) ヒト CLP1 遺伝子変異 (R140H) を模倣したノックインマウスの作製と解析

マウスの遺伝子改変モデル作製について、我々はエレクトロポレーション法を用いたゲノム編集により安定的に作製を行っている。本プロジェクトにおいて、変異を挿入するための合成オリゴ DNA をアシンメトリックなアンチセンスオリゴにすることにより高効率にノックインができることを実験的に確認し、本方法を用いてトルコで発見されたヒト CLP1 遺伝子変異である 140 番目のアルギニンをヒスチジンに変異したノックインマウスの樹立に成功した。

4. 研究成果

(1) 神経変性疾患の原因となる RNA 断片の同定について

まず、*in vitro* レベルにおける解析として、ヒト神経芽細胞腫細胞株 SH-SY5Y に 5' Tyr-tRF を含む様々な tRNA 断片を導入した。神経細胞への分化誘導時に 5' Tyr-tRF のみが神経細胞死を惹起した。p53 遺伝子を欠損させた SH-SY5Y には 5' Tyr-tRF は毒性を示さなかったため、p53 を介した細胞死機構の関与が示唆された。

つぎに、*in vivo* レベルにおける解析として、ゼブラフィッシュ胚に tRNA 断片をマイクロインジェクションして生体に対する影響を検討した。5' Tyr-tRF を導入されたゼブラフィッシュは小頭症と側弯、さらに脊髄における運動神経細胞の減少が認められた。

さらに、ゼブラフィッシュにおいても 5' Tyr-tRF による神経変性が p53 に依存するかを調べるため、p53 モルフォリノアンチセンスオリゴを 5' Tyr-tRF と共にゼブラフィッシュ胚にインジェクションした。モルフォリノによる p53 ノックダウンにより、5' Tyr-tRF による神経細胞死は抑制された。この結果より、やはり 5' Tyr-tRF による神経細胞死は p53 依存的であることが示唆された。

さらに、5' Tyr-tRF による神経細胞死の分子機構解明のため、5' Tyr-tRF と結合するタンパク質を DARTS 法およびプロテオーム解析を用いて検索し、ピルビン酸キナーゼ M (PKM) を同定した。PKM には PKM1 と PKM2 というアイソフォームが存在するが、ゼブラフィッシュ胚へ 5' Tyr-tRF とそれぞれの PKM mRNA を同時に導入すると PKM2 mRNA のみが特異的に 5' Tyr-tRF の神経細胞死を抑制した。また、プルダウンアッセイ法で 5' Tyr-tRF が PKM2 に直接結合することを確認した。この結果より、5' Tyr-tRF は PKM2 に何らかの影響を及ぼし、その結果として神経細胞死が惹起されることが判明した (Inoue et al., BBRC, 2020)。

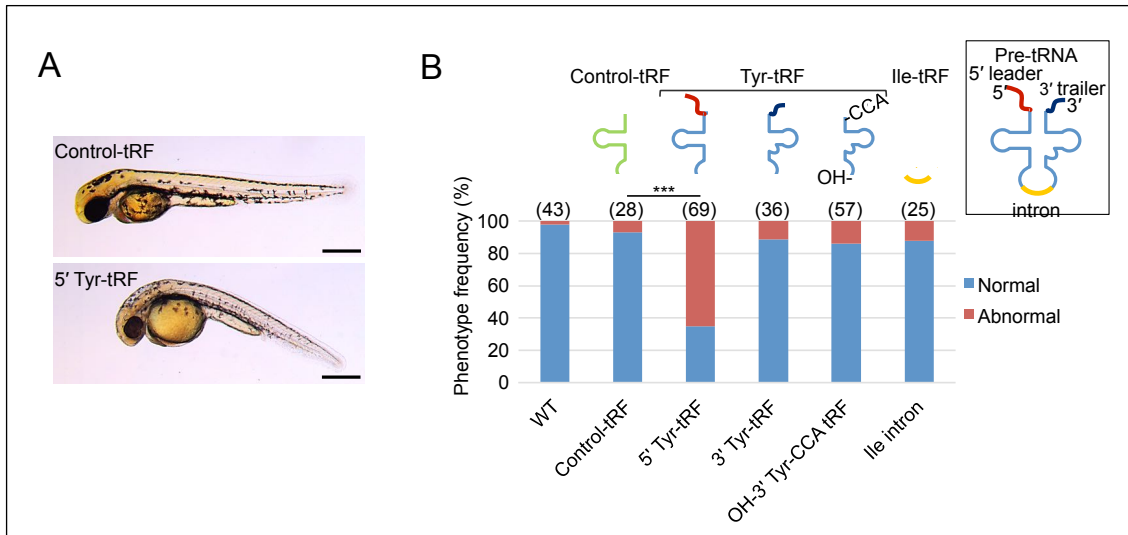


図 1. 生体内における様々な tRNA 断片蓄積の影響

- (A) 5' Tyr-tRF を導入されたゼブラフィッシュは小頭と側弯を示す。
 (B) 5' Tyr-tRF を導入した個体をもっとも発生異常を示す。

(2) NOL9 のキナーゼ活性について

キナーゼ活性欠損 NOL9 ノックインマウスを作成し解析を行なったが、明らかな表現型を認めなかった。そのため、NOL9 のキナーゼ活性について、さらに詳細な解析を行なった。マウス胚線維芽細胞 (MEFs) (野生型及び CLP1 のキナーゼ活性を喪失したノックインマウス ($Clp1^{K/A}$)) とその組織 (野生型、 $Clp1^{K/A}$) を用いて、*in vitro* kinase assay により内在性 NOL9 の RNA キナーゼ活性を評価した。また無細胞タンパク質発現系を用いてマウス NOL9 組換えタンパク質を作製し、マウス NOL9 の RNA キナーゼ活性を評価した。さらに、NOL9 の siRNA 経路に及ぼす影響を検討するため、MEFs (野生型、 $Clp1^{K/A}$) の NOL9 過剰発現株を用いて GAPDH mRNA を標的とした siRNA のノックダウン効率を評価した。その結果、本研究で行ったいずれの *in vitro* kinase assay においても、マウス NOL9 の明らかな RNA キナーゼ活性は認められなかった。つまり、これまでの既報とは異なる結果が得られた。また、RNA キナーゼ活性は RNA 干渉機構において不可欠なものとされているため、GAPDH を標的とした siRNA のノックダウン効率に NOL9 が関係するか検討した。その結果、 $Clp1^{K/A}$ MEFs では有意に減少したものの NOL9 の影響はなく、CLP1 の RNA キナーゼ活性が主に siRNA 経路に関わることが示唆された (Fujinami et al., BBRC, 2020)。

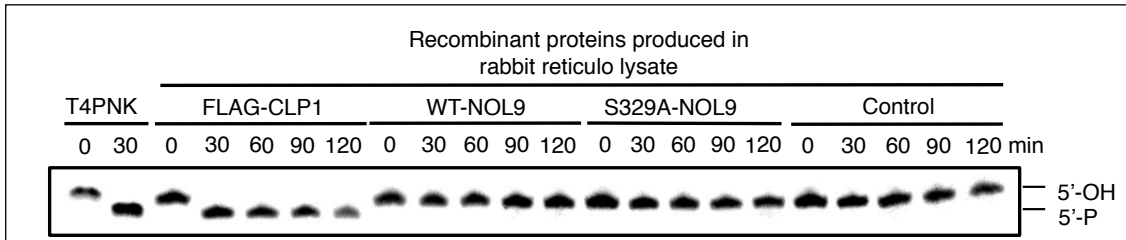


図 2. *in vitro* kinase assay

無細胞タンパク質発現系を用いて CLP1 および NOL9 組換えタンパク質を作製し、各々の RNA キナーゼ活性を評価した。CLP1 は RNA キナーゼ活性を示したが、野生型 NOL9 とキナーゼ活性部位に変異を挿入した NOL9 は全く RNA キナーゼ活性を示さない。

(3) ヒト CLP1 遺伝子変異を模倣したノックインマウス (CLP1-R140H マウス) の解析

CLP1 キナーゼ活性欠損ノックインマウスは、運動神経変性による呼吸不全により生後 30 分以内に死亡する。しかしながら、CLP1-140H マウスは、生後死亡することなく成長が可能であったが、生後一ヶ月頃より CLP1 キナーゼ活性欠損ノックインマウス同様に進行性の神経変性疾患を発症した。病理組織学的解析より、大脳皮質における神経細胞の減少と脊髄全角における運動神経細胞の明らかな減少が確認された。ヒト CLP1 遺伝子変異患者の皮膚線維芽細胞を用いた先行研究では、イソロイシン pre-tRNA から生じたイントロン RNA 断片が細胞内に最も多く蓄積していることから、この tRNA 断片が最も疾患発症に関与するのではないかと考えられていた。しかしながら、本マウスモデルのサンプルを用いてノーザンブロットによる tRNA 断片の定量を行ったところ、このイントロン RNA 断片のみならず、5' Tyr-tRF も蓄積していることが明らかとなった。(1) の実験よりイントロン RNA 断片には毒性がないことから、CLP1-140H マウスとヒト CLP1 遺伝子変異における神経変性疾患は、CLP1 キナーゼ活性欠損ノックインマウスと同様に 5' Tyr-tRF の細胞内蓄積によるものであることが示唆された。本研究成果は、ヒト CLP1 遺伝子変異によって発症する橋小脳低形成 10 型の分子メカニズムを明らかにしただけでなく、ゲノム編集を用いた効率的なノックイン技術の新技術開発につながった。現在、投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Anan Madoka, Higa Ryoko, Shikano Kenshiro, Shide Masahito, Soda Akinobu, Carrasco Apolinario Magdeline E., Mori Kenji, Shin Toshitaka, Miyazato Mikiya, Mimata Hiromitsu, Hikida Takatoshi, Hanada Toshikatsu, Nakao Kazuwa, Kangawa Kenji, Hanada Reiko	4. 巻 6
2. 論文標題 Cocaine has some effect on neuromedin U expressing neurons related to the brain reward system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e03947 ~ e03947
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon.2020.e03947	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 Inoue Masanori, Hada Kazumasa, Shiraishi Hiroshi, Yatsuka Hiroyuki, Fujinami Hiroyuki, Morisaki Ikuko, Nishida Yoshihiro, Matsubara Etsuro, Ishitani Tohru, Hanada Reiko, Matsumoto Masaki, Penninger Josef M., Ihara Kenji, Hanada Toshikatsu	4. 巻 525
2. 論文標題 Tyrosine pre-transfer RNA fragments are linked to p53-dependent neuronal cell death via PKM2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 726 ~ 732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.157	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 Fujinami Hiroyuki, Shiraishi Hiroshi, Hada Kazumasa, Inoue Masanori, Morisaki Ikuko, Higa Ryoko, Shin Toshitaka, Kobayashi Takashi, Hanada Reiko, Penninger Josef M., Mimata Hiromitsu, Hanada Toshikatsu	4. 巻 525
2. 論文標題 CLP1 acts as the main RNA kinase in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 129 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.02.066	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 Rao Shuan, Mondragon Laura, Pranjic Blanka, Hanada Toshikatsu, 他28名	4. 巻 29
2. 論文標題 AIF-regulated oxidative phosphorylation supports lung cancer development	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Research	6. 最初と最後の頁 579 ~ 591
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41422-019-0181-4	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 Hada Kazumasa, Hirota Keiko, Inanobe Ai, Kako Koichiro, Miyata Mai, Araoi Sho, Matsumoto Masaki, Ohta Reiya, Arisawa Mitsuhiro, Daitoku Hiroaki, Hanada Toshikatsu, Fukamizu Akiyoshi	4. 巻 294
2. 論文標題 Tricarboxylic acid cycle activity suppresses acetylation of mitochondrial proteins during early embryonic development in <i>Caenorhabditis elegans</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 3091 ~ 3099
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.004726	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 Higa Ryoko, Hanada Toshikatsu, Teranishi Hitoshi, Miki Daisuke, Seo Kazuyuki, Hada Kazumasa, Shiraishi Hiroshi, Mimata Hiromitsu, Hanada Reiko, Kangawa Kenji, Murai Toshiya, Nakao Kazuwa	4. 巻 474
2. 論文標題 CD105 maintains the thermogenic program of beige adipocytes by regulating Smad2 signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 184 ~ 193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2018.03.008	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 Teranishi Hitoshi, Hayashi Masafumi, Higa Ryoko, Mori Kenji, Miyazawa Takashi, Hino Jun, Amano Yuichiro, Tozawa Ryuichi, Ida Takanori, Hanada Toshikatsu, Miyazato Mikiya, Hanada Reiko, Kangawa Kenji, Nakao Kazuwa	4. 巻 99
2. 論文標題 Role of neuromedin U in accelerating of non-alcoholic steatohepatitis in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 134 ~ 141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2017.09.011	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 Tortola Luigi, Nitsch Roberto, Bertrand Mathieu J.M., Kogler Melanie, Redouane Younes, Kozieradzki Ivona, Uribealga Iris, Fennell Lilian M., Daugaard Mads, Klug Helene, Wirnsberger Gerald, Wimmer Reiner, Perlot Thomas, Sarao Renu, Rao Shuan, Hanada Toshikatsu, 他12名	4. 巻 15
2. 論文標題 The Tumor Suppressor Hace1 Is a Critical Regulator of TNFR1-Mediated Cell Fate	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 1481 ~ 1492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2016.04.032	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

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Madeline Carrasco, Ryoko Higa, Kenshiro Shikano, Ryohei Umeda, Masanori Inoue, Kyoko Kiyota, Toshiikatsu Hanada, Kenji Ihara, Reiko Hanada
2. 発表標題 Molecular mechanism of APPL2 on NAFLD/NASH pathogenesis in zebrafish.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryoko Higa, Ikuko Morisaki, Kenshiro Shikano, Toshikatsu Hanada, Reiko Hanada
2. 発表標題 Physiological function of Neuromedin B in beige adipocyte.
3. 学会等名 第97回日本生理学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 花田俊勝
2. 発表標題 tRNAの代謝異常による神経変性疾患の発症機構
3. 学会等名 第4回理論免疫学ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 波田一誠・加藤京・漆畑博太郎・白石裕士・花田俊勝
2. 発表標題 セリン/スレオニンキナーゼVRK1遺伝子変異による進行性神経変性疾患モデルサカナの樹立
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上真紀・波田一誠・白石裕士・石谷太・松本雅記・井原健二・花田俊勝
2. 発表標題 tRNA代謝異常によるp53依存的神経細胞死の分子機構解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森崎郁子・荒井勇二・白石裕士・花田礼子・小林隆志・花田俊勝
2. 発表標題 橋小脳低形成10型の疾患モデルマウス作製と解析
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八塚洋之・波田一誠・木許賢一・久保田敏昭・花田俊勝
2. 発表標題 RNAエキソソーム関連疾患の病態メカニズムの解明
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤浪弘行・白石裕士・秦聡孝・三股浩光・花田俊勝
2. 発表標題 RNAリン酸化酵素は癌の進展に関与する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 花田俊勝
2. 発表標題 RNA kinaseの機能破綻による神経変性疾患の発症機構
3. 学会等名 内分泌・代謝学共同利用・共同研究拠点セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 花田俊勝
2. 発表標題 RNAキナーゼ分子CLP1の生体内機能と疾患との関連
3. 学会等名 秋田大学研究セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 波田一誠、田中亮太、漆畑博太郎、井上真紀、白石裕士、花田俊勝
2. 発表標題 神経変性疾患橋小脳低形成のモデルサカナの作製
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 八塚 洋之、波田 一誠、花田 俊勝
2. 発表標題 RNAエキソソーム関連疾患の病態メカニズムの解明
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西田欣広、矢野博之、太田三紀、北村裕和、檜原久司、花田俊勝、濱中良志
2. 発表標題 -セクレターゼ欠損マウスにおける胎児発育不良と細胞外マトリックスの発現解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 白石裕士、藤浪弘行、金本大翔、花田俊勝
2. 発表標題 がんにおけるRNAリン酸化活性の役割
3. 学会等名 第9回癌・炎症と抗酸化研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 比嘉涼子、寺西仁志、花田礼子、花田俊勝、中尾一和
2. 発表標題 マウス由来誘導型褐色脂肪細胞におけるCD105の機能解析
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 比嘉涼子、花田礼子、花田俊勝、寒川賢治、中尾一和
2. 発表標題 ベージュ細胞の熱産生機構におけるCD105の役割
3. 学会等名 第23回アディポサイエンス・シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 比嘉涼子、花田礼子、花田俊勝
2. 発表標題 CD105は誘導型褐色脂肪細胞において熱産生プログラムを調節する
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 比嘉涼子、花田俊勝、花田礼子
2. 発表標題 ベージュ脂肪細胞におけるCD105の機能解析
3. 学会等名 第69回西日本生理学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryoko Higa, Toshikatsu Hanada, Reiko Hanada
2. 発表標題 CD105 maintains the rhermogenic program of beige adipocyte
3. 学会等名 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上 真紀、波田 一誠、石谷 太、花田 俊勝
2. 発表標題 tRNA代謝異常による神経変性疾患の分子機構解明
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤浪 弘行、白石 裕士、波田 一誠、花田 俊勝
2. 発表標題 RNAキナーゼ分子NOL9の生体内における分子機能
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 波田 一誠、八塚 洋之、井上 真紀、白石 裕士、花田 俊勝
2. 発表標題 神経変性疾患橋小脳低形成のモデルサカナの作製
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西田 欣広、太田 三紀、北村 裕和、榎原 久司、花田 俊勝、濱中 良志
2. 発表標題 セクレターゼの欠損はGHRH receptorを介した胎児発育不良と関連している
3. 学会等名 生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 比嘉 涼子、花田 俊勝、花田 礼子、中尾 一和
2. 発表標題 マウス鼠径部白色脂肪組織の誘導型褐色脂肪細胞におけるCD105の機能解析
3. 学会等名 第38回日本肥満学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花田 俊勝
2. 発表標題 ゲノム編集による効率的な疾患モデル動物作製技術の確立
3. 学会等名 大分大学学術セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 寺西 仁志、林 将文、花田 俊勝、花田 礼子
2. 発表標題 ハイドロダイナミック法を用いたニューロメジンU過剰発現マウスの代謝変動解析
3. 学会等名 第94回日本生理学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花田俊勝
2. 発表標題 ベージュ脂肪細胞分化に関する分子機構の解明
3. 学会等名 第21回アディポサイエンスシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 花田俊勝
2. 発表標題 tRNA代謝異常による神経変性疾患の分子機構
3. 学会等名 第7回癌・炎症と抗酸化研究会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 花田俊勝
2. 発表標題 tRNA代謝異常による神経変性疾患の分子機構
3. 学会等名 第12回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 奈良 勲（花田俊勝 分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 344（p16～36を担当）
3. 書名 移動と歩行	

〔産業財産権〕

〔その他〕

大分大学医学部細胞生物学講座 http://www.med.oita-u.ac.jp/seika1/

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	花田 礼子 (Hanada Reiko) (00343707)	大分大学・医学部・教授 (17501)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	深水 昭吉 (Fukamizu Akiyoshi) (60199172)	筑波大学・生命環境科学研究科(系)・教授 (12102)	
連携研究者	波田 一誠 (Hada Kazumasa) (00546202)	大分大学・医学部・助教 (17501)	
連携研究者	酒井 久美子 (Sakai Kumiko) (60225753)	大分大学・医学部・助教 (17501)	