

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09855

研究課題名(和文) 肥満症病態におけるprecursor mRNA選択的スプライシングの役割の解明

研究課題名(英文) Elucidation of roles of precursor mRNA alternative splicing in obesity pathology

研究代表者

佐藤 哲郎 (Sato, Tetsuro)

群馬大学・医学部附属病院・非常勤講師

研究者番号：40302484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：転写因子/スプライシング因子として機能するTHRAP3の生体内における生理的役割は不明である。本研究では肥満症病態におけるTHRAP3の役割を解析するため、白色脂肪細胞および肝臓特異的THRAP3ノックアウト(KO)マウスを作成した。臓器特異的KOマウスの出生数が予測されるよりも少なく、一部のKOマウスは胎生致死に至ると考えられた。無事出生したKOマウスにおいて明らかな病理学的異常は見出せず、標準餌または高脂肪食下において摂餌量、体重、耐糖能にはコントロールに比較して有意差を認められなかった。今後、胎生致死の原因検索、ならびに個体数を増やして更なる解析が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

mRNA選択的splicing (AS)は、単一遺伝子から複数の蛋白isoformが翻訳されて個の多様性を生み出す生体内機構であり、その異常は癌や神経変性疾患の原因となる。近年私達は転写共役因子Helz2 knock-out (KO)マウスが肥満に対して抵抗性になることを報告した。更にHelz2に結合する蛋白としてsplicing因子であるThrap3を同定し、Thrap3がHelz2と協調的に白色脂肪細胞分化を促進することも報告した。本研究では、私達が樹立した臓器特異的Thrap3 KOマウスを用いて、Thrap3の生体内機能解析を行い、AS異常が肥満症病態に及ぼす影響について検討した。

研究成果の概要(英文)：The physiological role of THRAP3, which functions as a transcription factor / splicing factor, in vivo is unknown. In this study, to analyze the role of THRAP3 in the pathology of obesity, we created white adipocyte- and liver-specific THRAP3 knockout (KO) mice. The number of births of organ-specific KO mice was lower than expected, and some KO mice were considered to lead to embryonic lethality. No clear pathological abnormalities were found in the KO mice that were successfully born, and there were no significant differences in food intake, body weight, and glucose tolerance under the standard diet or high-fat diet compared with the control. From now on, it is necessary to search for the cause of embryonic lethality, increase the number of individuals, and perform further analysis.

研究分野：内分泌代謝学

キーワード：選択的スプライシング THRAP3 白色脂肪細胞 肝臓 ノックアウト マウス

1. 研究開始当初の背景

高炭水化物・高脂肪食摂取や車社会の発達による運動不足など生活スタイルの欧米化に伴い、日本においてもメタボリック症候群(MS)や肥満症患者数は増加の一途をたどっている。これらの疾患は、耐糖能異常、高血圧、脂質異常症や悪性腫瘍などの合併により患者の生活の質や生命予後を著しく不良とし、その結果として医療経済を逼迫しており、生活スタイル改善のための厳重な介入に加えて、新たな抗肥満薬の開発も待ち望まれている。近年、私達は酵母 two-hybrid 法を用いて核内受容体 PPAR に結合する機能未知の蛋白 HELZ2 (helicase with zinc finger 2, 別名 PDIP1, PRIC285)を単離し、その *in vitro* 機能解析ならびに私達が樹立した *Helz2* KO マウスを用いた *in vivo* 機能解析を行った結果、*Helz2* は *in vitro* において PPAR の転写活性化型共役因子として機能すること (*Endocrinology*, 2006)、および *Helz2* KO マウスは高脂肪食負荷誘導性肥満ならびに脂肪肝形成に明らかな抵抗性を示すことを明らかとした (*Endocrinology*, 2014)。*Helz2* は、構造的に ATPase ドメイン、ヘリケースドメイン、ならびに RNase B ドメインを有するヘリケーススーパーファミリーに属する蛋白であり、遺伝子転写のみならず、RNA プロセッシングや DNA 修復に関与する可能性が示唆される。この *Helz2* の白色脂肪細胞分化における役割を解析する目的で、私達は分化誘導した 3T3-L1 細胞において *Helz2* に会合する核蛋白を免疫沈降し、マススペクトロメトリー法を用いて、thyroid hormone-associating protein 3 (THRAP3, 別名 TRAP150)を単離し、Thrap3 が *Helz2* と協調的に PPAR の転写活性化を増強して、3T3-L1 細胞の成熟白色脂肪細胞への分化を促進することを報告した (*Mol Endocrinol*, 2012)。この THRAP3 は、最初に遺伝子転写制御において重要な役割を果たす Mediator 複合体の一構成蛋白として単離されたが、構造的に RNA 結合蛋白に特徴的なセリン/アルギニン rich domain ならびに RNA 結合蛋白 BCLAF 1 に高い相同性を有するドメインを有しており、*Helz2* 同様に遺伝子転写のみならず、RNA プロセッシングや DNA 修復に関与するとの報告が集積している (*Genes Dev*, 2002, *PLoS One*, 2014, *Nucl Acid Res*, 2014, 2015, *J Biol Chem*, 2013, *Mol Cell*, 2012)。実際に、私達も THRAP3 が、核内受容体によって制御される転写に共役した AS 調節に関与することを報告している (*Biochem Biophys Res Commun*, 2012)。また THRAP3 は、生体内概日時計機能 (*Proc Natl Acad Sci*, 2013) や細胞周期調節 (*Cancer Res*, 2008) に関与するとの成績も集積しており、更に近年全ゲノム/トランスクリプトームシーケンス解析の結果、ヒト肝細胞癌のドライバー変異遺伝子の 1 つである可能性も示唆されている (*PLoS ONE*, 2014)。

細胞内蛋白質の量や機能は、遺伝子転写レベルやリン酸化などの翻訳後修飾によって制御される一方で、1つの遺伝子から複数のアイソフォーム蛋白が産生される precursor mRNA の選択的スプライシング(AS)によっても調節されることが知られており、ヒトにおいても 90%以上の遺伝子において細胞特異的あるいは時間依存性に AS が起こり、蛋白機能の多様性を生み出して

いる。AS は生体内の恒常性維持に深く関与していると考えられているが、一方で近年 AS の異常が、癌、血液疾患や神経変性疾患などの病因に直接関与していることが明らかとなっており、AS 異常を標的とした新たな治療法も開発されつつある (*Nat Med*, 2016)。しかしながら、脂肪細胞の分化・成熟や、MS および肥満症における AS の役割に関する研究報告は少ない。そこで、3T3-L1 細胞において siRNA を用いて *Thrap3* をノックダウンし exon array 解析を行ったところ、exon inclusion が 3 倍以上増加する遺伝子が 404、逆に inclusion が低下する遺伝子が 571 同定され、*Thrap3* が脂肪細胞における AS 調節に関与する可能性が示唆された (第 88 回日本内分泌学会学術総会にて発表)。

2. 研究の目的

上述のように precursor mRNA 選択的スプライシング (AS) は、1 つの遺伝子から複数のアイソフォーム蛋白が翻訳されて個の多様性を生み出す生体内機構で有り、その異常が悪性腫瘍や神経変性疾患などの病因となることが明らかとなり、新たな治療標的として注目されている。本研究では、私たちが樹立した臓器特異的 *Thrap3* KO マウスを用いて、肥満症の病態における *Thrap3* の役割を同定し、AS を標的とした肥満症の新たな治療法を探索することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 脂肪細胞特異的ならびに肝臓特異的 *Thrap3* KO マウスの表現系解析

樹立した *Thrap3*^{LoxP/LoxP} マウスを、Jackson Laboratory より入手した *Adipoq-Cre*^{+/+} マウスあるいは *A1b-Cre*^{+/+} マウスと交配し、白色脂肪細胞ならびに肝臓特異的 *Thrap3* KO マウスを得る。Genotyping は flox マウスと Cre マウス genomic DNA に特異的な PCR primer を用いて行う。得られた臓器特異的 KO マウスとコントロールマウスを標準餌下で 16 週間飼育する。その後、解剖学的表現系 (肉眼的・光学顕微鏡的異常の有無、臓器重量など) ならびに代謝学的表現系 (摂餌量、体重、運動量、耐糖能、血清脂質測定、エネルギー消費量測定、肝臓中性脂肪含量、脂質代謝関連遺伝子群の発現変化の定量など) の解析を行い、臓器特異的 *Thrap3* KO マウスが、*Helz2* KO マウス同様に、高脂肪食誘導性肥満抵抗性や脂肪肝抵抗性を示すか検討する。標準餌下においてコントロールマウスと比較して変化を認めない場合は、離乳後より 60%高脂肪食を負荷して上述の解析を繰り返す。

(2) KO マウス脂肪組織および肝臓における遺伝子発現と AS パターンの変化の確認

マウスの性腺周囲脂肪組織ならびに肝臓より total RNA を抽出し、RNA シーケンスに提出し、コントロールマウスと比較して発現レベルないし AS パターンに変化を認める遺伝子群を抽出する。変化を認めた遺伝子群の Gene ontology 解析を行い、どのような生体内機能に関与する遺伝

子群の発現が変化しているのか解析し、またどのような AS の変化 (exon skipping, intron retention, alternate 5' or 3' splice site, mutually exclusive exon など) が起こっているのか確認する。

(3) Thrp3 による AS 調節機構の *in vitro* 解析

AS に変化を認めた遺伝子群の該当エキソン、周囲イントロン、5' あるいは 3' 非翻訳領域の塩基配列の相同性を比較し、Thrap3 が結合するコンセンサス配列の有無 (もしコンセンサス配列を認めない場合には、THRAP3 と協調的に作用するスプライシング因子の結合コンセンサス配列があるか) を確認する。

AS に変化を認めた遺伝子の AS mini-gene を網羅的に作成し、*in vitro* で Thrp3 が実際にそれら遺伝子の AS に直接関与しているか培養細胞を用いた mini-gene assay にて確認する。

4. 研究成果

核内受容体 PPAR の転写共役因子 HELZ2 に結合する蛋白として私達が同定した THRAP3 の生体内における機能を解析する目的で、私達が近年樹立した Thrp3^{LoxP/LoxP} マウスを、Jackson Laboratory より入手したアディポネクチン遺伝子プロモーターによって Cre 遺伝子発現が制御される Adipoq-Cre^{+/+} マウス、あるいはアルブミン遺伝子プロモーターによって Cre 遺伝子が制御される Alb-Cre^{+/+} マウスと交配し、白色脂肪組織および肝臓特異的 Thrp3 ノックアウト (KO) マウスの作成を行った。出生したマウスの genotyping の結果、各臓器特異的 KO マウス数がヘテロマウスに比べて明らかに少なく、一部の Thrp3 KO マウスは胎生致死に至ることが示唆された。定量的 PCR 法の結果、出生した KO マウスの各臓器における Thrp3 遺伝子発現は予測されるように消失していた。これらマウスを、標準餌下飼育を行い、解剖学的 (肉眼的・光学顕微鏡的異常の有無、臓器奇形や臓器重量など) 代謝学的表現系の解析を行った。その結果、2 系統の臓器特異的 KO マウスにおいてコントロールマウスに比べて明らかな解剖学的異常や臓器重量に明らかな差が認められないことを確認し、更に摂食量、体重増加量、あるいは耐糖能にも異常を認めなかった。そこで白色脂肪細胞特異的 KO マウスに焦点を絞り、出生したマウスに離乳後より脂肪含量 60% の高脂肪食を 16 週間負荷して同様の検討を行った。その結果、KO マウスで体重増加不良を認めたものの、個体数の問題があり統計学的な有意差が得られず、内臓脂肪および皮下脂肪重量や、脂肪細胞および肝臓における Ppar 遺伝子発現量、および耐糖能に異常を認めなかった。以上の成績より、今後胎生致死の原因解明、個体数を増やしての十分な解析、ならびに白色脂肪組織や肝臓において Thrp3 の機能を代償する可能性のある機構の同定が必要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sugisawa C, Takamizawa T, Abe K, Hasegawa T, Shiga K, Sugawara H, Otsugi K, Murray K, Asakura Y, Adachi M, Doitsu T, Nakamura C, Koike A, Tsubaki J, Kitsuda K, Matsuura N, Taniyama M, Ishii S, Satoh T, Yamada M, Narumi T	4. 巻 104
2. 論文標題 Genetics of congenital isolated TSH deficiency: mutation screening of the known causative genes and a literature review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 6229-6237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2019-00657	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 Takamizawa T, Satoh T, Miyamoto T, Nakajima Y, Ishizuka T, Tomaru T, Yoshino S, Katano-Toki A, Nishikido A, Sapkota S, Watanabe T, Okamura S, Ishida E, Horiguchi K, Matsumoto S, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Okada S, Yamada M	4. 巻 65
2. 論文標題 Transducin -like 1, X-linked and nuclear receptor co-repressor cooperatively augment the ligand-independent stimulation of TRH and TSH gene promoters by thyroid hormone receptors.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 805-813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ17-0384.	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 Watanabe T, Ozawa A, Ishii S, Tomaru T, Shibusawa N, Saito T, Yamada E, Horiguchi K, Nakajima Y, Matsumoto S, Yoshino S, Katano-Toki A, Hashimoto K, Mori M, Okada S, Satoh T, Yamada M	4. 巻 65
2. 論文標題 Usage of continuous glucose monitoring (CGM) for detecting an unrecognized hypoglycemia and management of glucocorticoid replacement therapy in adult patients with central hypoadrenalism.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 547-556
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ16-0387.	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 佐藤哲郎、登丸琢也、吉野 聡、土岐明子	4. 巻 33
2. 論文標題 肥満症病態における選択的mRNA前駆体スプライシングの役割	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BloClinica	6. 最初と最後の頁 32-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 佐藤哲郎、吉野 聡、登丸琢也、渋谷信行、山田正信	4. 巻 48
2. 論文標題 免疫チェックポイント阻害薬と甲状腺機能障害	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6. 最初と最後の頁 24-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Okamura A, Nakajima Y, Shibusawa N, Horiguchi K, Matsumoto S, Yamada E, Tomaru T, Ishii S, Ozawa A, Ishizuka T, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M	4. 巻 461
2. 論文標題 Pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone receptor without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Cell Endocrine	6. 最初と最後の頁 32-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2017.08.007.	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 Shimoda Y, Tagaya Y, Saito T, Yamada E, Osaki A, Nakajima Y, Ozawa A, Satoh T, Okada J, Okada S, Yamada M	4. 巻 19
2. 論文標題 Continuous transient high level of glucose exposure differentially increases coronary artery endothelial cell proliferation and human colon cancer cell proliferation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell J	6. 最初と最後の頁 106-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.22074/cellj.2017.4446.	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24件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高見澤哲也、鳴海覚志、杉澤千穂、谷山松生、錦戸彩加、岡村孝志、土岐明子、石田恵美、松本俊一、堀口和彦、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、石塚高宏、佐藤哲郎、長谷川奉延、山田正信
2. 発表標題 新たに発見された変異TBL1X遺伝子の機能解析
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤友里、小澤厚志、渋沢信行、渡邊琢也、岡村孝志、石田恵美、堀口和彦、松本俊一、吉野 聡、中島康代、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題 絶食による視床下部-下垂体-甲状腺系とエネルギー代謝
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡村孝志、中島康代、土岐明子、石田恵美、堀口和彦、松本俊一、吉野 聡、小澤厚志、岡田秀一、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題 褐色細胞腫における糖脂質代謝
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井角保、近藤友里、渡邊琢也、岡村孝志、石田恵美、吉野 聡、松本俊一、中島康代、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、天野出月、宮崎航、鯉淵典之、山田正信
2. 発表標題 ベータ型甲状腺ホルモン受容体逆鎖由来long non-coding RNAの解析
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名	小澤厚志、近藤友里、渡邊琢也、岡村孝志、石田恵美、堀口和彦、松本俊一、吉野 聡、中島康代、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題	視床下部-下垂体-甲状腺系制御機構におけるレプチンの役割
3. 学会等名	第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	堀口和彦、Santosh Sapkota、岡村孝志、石田恵美、吉野 聡、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、登坂雅彦、山田正三、山田正信
2. 発表標題	TSH産生下垂体腫瘍に特異的な広範囲に認められる染色体コピー数増加の発見
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	高見澤哲也、佐藤哲郎、中島康代、近藤友里、吉岡誠之、錦戸彩加、渡邊琢也、岡村孝志、石田恵美、土岐明子、松本俊一、堀口和彦、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、石塚高広、山田正信
2. 発表標題	甲状腺ホルモン受容体によるTRH及びTSH 遺伝子のT3非依存性転写活性化におけるTBL1の役割の解明
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	渡邊琢也、小澤厚志、松本俊一、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題	インスリン応答性に増加した肝特異的転写因子HNF-1はマウスAngpt l8/Bet at rophin遺伝子発現を転写レベルで制御してる
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 石田恵美、岡村孝志、堀口和彦、吉野聡、石井角保、中島康代、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、岡田秀一、Domenico Achilli、山田正信
2. 発表標題 肥満糖尿病における膵 細胞脱分化をもっとも改善するのは食事療法である
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 松本俊一、岡村孝志、堀口和彦、吉野 聡、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢士、佐藤哲郎、Wondisford F、山田正信
2. 発表標題 下垂体Tshb遺伝子発現制御における転写共役因子の役割の解析
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 岡村孝志、中島康代、堀口和彦、石田恵美、吉野聡、松本俊一、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題 視床下部-下垂体-甲状腺系における下垂体NR4A1制御機構
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 登丸琢也、佐藤哲郎、吉野 聡、土岐明子、高見澤哲也、堀口和彦、松本俊一、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、高木 均、山田正信
2. 発表標題 アドレナリン受容体刺激は3T3-L1脂肪細胞において脂肪細胞特異的遺伝子発現を抑制する
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 土岐明子、佐藤哲郎、登丸琢也、吉野聡、錦戸彩加、高見澤哲也、渡邊琢也、岡村孝志、松本俊一、堀口和彦、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、山田正信
2. 発表標題 RNAスプライシング因子SFPQは白色脂肪細胞分化過程においてNcoRの選択的splicingを調節する
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 佐藤哲郎、岡本孝志、中島康代、山田正信
2. 発表標題 転写因子異常と甲状腺疾患
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島康代、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題 潜在性甲状腺機能低下症とメタボリック症候群
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渡邊琢也、小澤厚志、渋沢信行、岡田秀一、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題 Menin結合能のない変異JunDG42Eの過剰発現はインスリノーマを惹起する
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中島康代、岡村孝志、土岐明子、吉野 聡、堀口和彦、松本俊一、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題 アジアのKCNJ5変異陽性原発性アルドステロン産生腺腫は欧米と異なる特徴を示す
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松本俊一、土岐明子、堀口和彦、吉野 聡、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題 コアクチベーターSRC1による下垂体Tshb遺伝子発現抑制機能の解析
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡本孝志、中島康代、土岐明子、吉野 聡、堀口和彦、松本俊一、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題 甲状腺ホルモンによる下垂体NR4A1制御機構の解明
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小澤厚志、渡邊琢也、堀口和彦、松本俊一、吉野 聡、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題 癌抑制蛋白meninの睥ラ氏島における機能解析
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 堀口和彦、Sapkota Santosh, 中島康代、岡本孝志、松本俊一、吉野 聡、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題 副腎コルチゾール産生腫瘍ではGPR101が強発現している
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 渋澤 良、山田英二郎、下田容子、多賀谷裕子、大崎 綾、斎藤従道、佐藤哲郎、岡田秀一、山田正信
2. 発表標題 新規SGLT2阻害薬Dapagliflozinは近位尿管細胞株HK-2細胞において小胞体ストレスを調節する
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉野 聡、岡村孝志、土岐明子、堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信
2. 発表標題 ヒストンメチル化酵素MLLの膵臓における糖代謝への関与に対する解析
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 土岐明子、佐藤哲郎、登丸琢也、吉野 聡、錦戸彩加、高見澤哲也、渡邊琢也、岡村孝志、吉野 聡、堀口和彦、松本俊一、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、山田正信
2. 発表標題 RNAスプライシング因子SFPQの新たな白色脂肪細胞分化における役割
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 佐藤哲郎（分担執筆）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 7
3. 書名 甲状腺専門医ガイドブック 中枢性甲状腺機能低下症	

1. 著者名 Satoh T, Yamada M	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Medical Review, Co., Ltd.	5. 総ページ数 325
3. 書名 Mechanism of thyroid hormone, Thyroid hormones and their related diseases	

1. 著者名 佐藤哲郎、山田正信	4. 発行年 2017年
2. 出版社 株式会社メディカルレビュー社	5. 総ページ数 294
3. 書名 甲状腺ホルモンのメカニズム、甲状腺ホルモンと関連疾患	

1. 著者名 Nakajima Y, Horiguchi K, Ozawa A, Satoh T, Yamada M	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Medical Review, Co., Ltd.	5. 総ページ数 325
3. 書名 Mechanism of thyroid hormone, Thyroid hormones and their related diseases	

1. 著者名 中島康代、堀口和彦、小澤厚志、佐藤哲郎、山田正信	4. 発行年 2017年
2. 出版社 株式会社メディカルレビュー社	5. 総ページ数 294
3. 書名 甲状腺ホルモンのメカニズム、甲状腺ホルモンと関連疾患	

1. 著者名 赤水尚史、磯崎 収、飯降直男、佐藤哲郎、鈴木敦詞、坪井久美子、脇野 修、幸喜 毅、門傳 剛、大谷 肇、手良向 聡、金本巨哲、古川安志	4. 発行年 2017年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 112
3. 書名 甲状腺クリーゼ 診療ガイドライン2017	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----