

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09892

研究課題名(和文) 転写複合体解析から捉えたRANKL依存的骨ネットワーク制御機構の基盤的研究

研究課題名(英文) Elucidation of regulatory mechanism for RANKL-dependent osteo-network by transcriptional factor complex analysis

研究代表者

龍野 一郎 (Tatsuno, Ichiro)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：80282490

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)：NFATc1は破骨細胞分化に必須であるRANKLによって誘導される。LC-MS/MS解析を用いて、NFATc1会合分子として新規エピゲノム/クロマチン制御分子群やWHSC1を同定した。WHSC1はヒストンH3-K36のメチル化トランスフェラーゼでありヒト変異では軟骨や骨異常が認められる。CRISPR/Cas9システムで作成したWHSC1とRANKLノックアウト細胞ではRANKL依存的に破骨分化関連遺伝子発現が抑制され、WHSC1とRANKLは相互に転写抑制していた。本研究でRANKL-NFATc1-WHSC1の転写因子複合体形成を介した破骨細胞分化制御システムの一つが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症治療において様々な治療薬の選択が可能となってきたが、骨吸収抑制を主体とした薬剤は、特に骨形成まで抑制してしまう問題もあり、破骨細胞による骨芽細胞機能維持機能を保持しながら過剰な骨吸収を抑制することのできる薬剤開発が望まれる。本研究でRANKL依存的骨ネットワーク制御における特定のシグナルをモジュレートする新たな制御機構を解明することが出来た。更に破骨細胞内で発現時期や機能の異なる遺伝子の発現調節を行うメカニズムとしてNFATc1を中心とするepigenetic mechanismsを明らかとし骨エピジェネティクス制御の解明に役立つと共に、創薬基盤の開発に繋がることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Nuclear factor of activated T-cell cytoplasmic 1 (NFATc1) is a master regulator of osteoclast differentiation induced by RANKL, which is a pivotal cytokine for osteoclast differentiation. We identified novel epigenetic/chromatin regulatory molecules and wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 (WHSC1) as NFATc1 interaction proteins using tandem affinity purification followed by LC-MS / MS analysis. WHSC1 is a histone H3-K36 methyltransferase, and its mutations in human is known to cause abnormal cartilage and bone. Then we created WHSC1 and RANKL knockout cells by CRISPR / Cas9 system. And revealed that both of knockout cells showed decreasing osteoclast differentiation-related genes after RANKL stimulation. Further, WHSC1 and RANKL mutually suppressed transcription. This study clarified one of the regulatory systems of complex differentiation process in osteoclasts, which mediated by WHSC1 in the RANKL-NFATc1 complexes in response to various upstream signals.

研究分野：内分泌学

キーワード：骨リモデリング 破骨 分化 遺伝子 ゲノム 発現制御 エピゲノム

### 1. 研究開始当初の背景

骨リモデリングは骨形成と骨吸収のバランスで制御され骨芽細胞と破骨細胞の機能調整がその本質である。骨組織の営みは、非常に種々の細胞のネットワークによって、一見複雑だけれども、連鎖的に維持されている。中でも Hematopoietic stem cell は osteocyte からの RANKL-ligand 刺激により、monocyte から破骨細胞分化を来して、最終的には骨吸収に機能する。よって抗 RANKL 抗体は骨吸収抑制を主体とした代表的な骨粗鬆症の治療薬である。マウス骨芽細胞系細胞を用いた我々の検討では、RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand) 刺激前後の遺伝子動態を RNA-シーケンスや TSS で解析を行うと Nuclear factor of activated T-cell cytoplasmic 1 (NFATc1)をはじめとした代表的な遺伝子に加えて、様々な non-coding RNA が RANKL 依存的に時間的・空間的に巧妙に調整されていることが明らかになった。更に NFATc1 下流遺伝子でも、それぞれ発現増加の認められる時期が異なることが判明した。現在は NFATc1 が骨細胞分化促進因子 RANKL により最も強く誘導される転写因子であることが広く知られており、そのノックアウトマウスは胎生致死であるが、骨特異的ノックアウトマウスでは破骨細胞分化が抑制され大理石病を来すことがわかっている。また、NFATc1 タンパク質の核移行配列はリン酸基で覆われており、このタンパク質が核内に移行するためにはリン酸基が取り除かれなければならない。一方で NFATc1 の活性化には RANKL とは異なる刺激が必要であるなど緻密かつ複雑に調整されているが、その制御システムは依然ベールに包まれている。我々は、エピゲノム制御が次世代型創薬ターゲットとして期待される中、破骨細胞のクロマチンレベルでの制御分子機構はほとんど明らかとされていないことに着目した。そして破骨細胞分化の master regulator である NFATc1 を取り巻くヒストンコードとヒストン修飾機構に焦点をあて解析を行った。

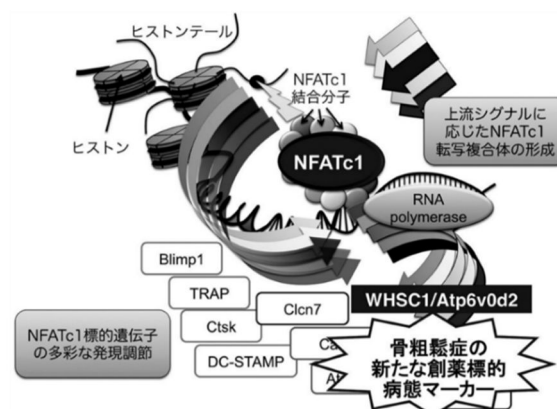
### 2. 研究の目的

そこで本研究では、LC-MS/MS による複合体・化学修飾解析と CRISPR/Cas9 による相同組み換えを結びつけることで、破骨細胞分化の master regulator である RANKL-NFATc1 のエピゲノム制御を介した骨制御システムを明らかにすることを目的とした。そして骨エピジェネティック治療創薬における新規標的候補分子の同定ならびにその機能解析を通じて新たな創薬ターゲットの開発を目指す。

### 3. 研究の方法

A) 前破骨細胞系細胞株 RAW 264.7 細胞に RANKL 刺激を加え NFATc1 クロマチン複合体に含まれる機能的調節分子群と化学修飾解析を同定した(図1)。具体的な方法として分子間架橋技術を応用した独自の生化学手段と Chromatin immunoprecipitation(ChIP) と サイズフラクショネーション・タグアフィニティー精製・mass-spectrometry を組み合わせ細胞内で生きたままクロスリンクされた転写因子のクロマチン複合体を精製し、不安定な複合体の構成因子や活性化のプロセスですぐに外れてしまう一過性分子、DNA 依存的複合体、RNA 依存的複合体 (linc RNA 複合体)など今ま

図1. RANKL依存的NFATc1複合体による骨ネットワーク制御機構



で発見されなかった巨大なクロマチン複合体の中で作用する機能的分子を同定する方法を用いた。

- B) CRISPR/Cas9 システムを用いた新規 NFATc1 結合タンパクの破骨細胞分化における機能解析と RNA-seq による下流遺伝子発現に及ぼす効果を検討した。

#### 4. 研究成果

- A) NFATc1 クロマチン複合体に含まれる機能的調節分子群と化学修飾解析の同定；NFATc1 結合分子 (Factor A-E) を同定した。更に NFATc1 自身の翻訳修飾として新たなメチル化とアセチル化部位の同定に成功した (図 2)。加えて NFAT の結合分子として、先天性骨疾患の病因と考えられている重要因子 Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1 (WHSC1) を同定した (図 3)。

図 2. 破骨細胞分化遺伝子群の発現解析と新規NFATc1結合分子の同定

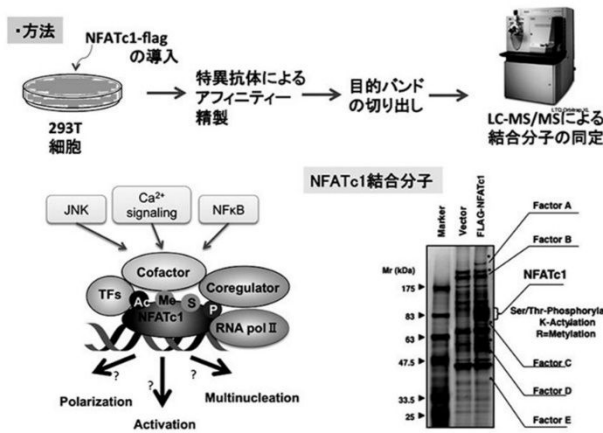
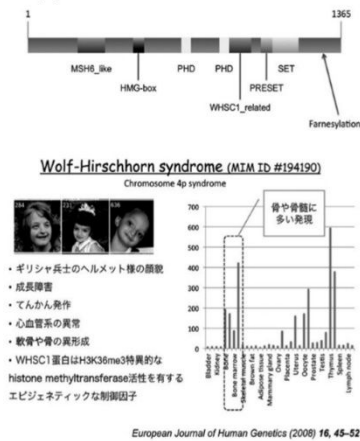


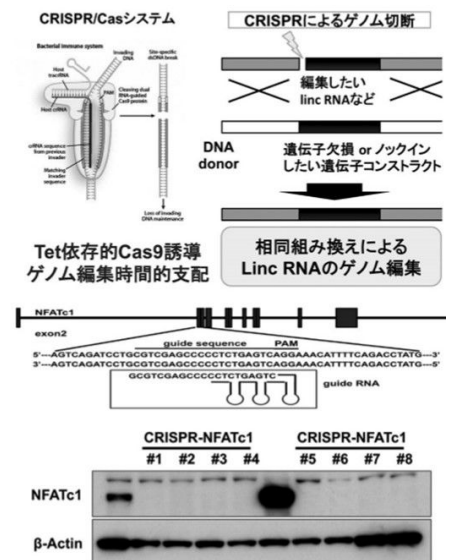
図 3 MMSET (NSD2/WHSC1)



- B) CRISPR/Cas9 システムを用いた新規 NFATc1 結合タンパクの破骨細胞分化における機能解析と RNA-seq による下流遺伝子発現に及ぼす効果の検討；まず CRISPR/Cas9 で WHSC1 や NFATc1 をノックアウトした KO-RAW264.7 細胞の樹立にした(図 4)。次に RANKL 依存的シグナルで刺激し、RNA-seq による下流遺伝子群のプロファイル解析で、いずれも破骨細胞分化関連遺伝子の発現が抑制されることを明らかとした。加えて WHSC1 と RANKL は相互に転写抑制されていた。

これら一連の結果から破骨細胞の複雑な分化過程における様々な上流シグナルに応じた RANKL-NFATc1-WHSC1 の転写因子複合体形成を介した破骨細胞分化制御システムの一つが明らかとなった。

図4. Tet-Ca9誘導によるCRISPRシステムを用いたの機能解析



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 27件）

1. 著者名 Ohira M, Suzuki S, Yoshida T, Koide H, Tanaka T, Tatsuno I	4. 巻 11
2. 論文標題 Fracture risk assessment tool may not indicate bone fragility in women with type 2 diabetes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Am J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 S0002-9629
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.amjms	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 Yoshida Tomohiko, Nakayama Akitoshi, Tamura Ai, Higuchi Seiichiro, Sakuma Ikki, Nagano Hidekazu, Felizola Saulo Ja, Hashimoto Naoko, Takemoto Minoru, Tatsuno Ichiro, Koide Hisashi, Yokote Koutaro, Tanaka Tomoaki	4. 巻 105
2. 論文標題 A Case of Hashimoto's Thyroiditis with Multiple Drug Resistance and High Expression of Efflux Transporters	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 399 ~ 406
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/clinem/dgz073	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 Moroi M, Nagayama D, Hara F, Saiki A, Shimizu K, Takahashi M, Sato N, Shiba T, Sugimoto H, Fujioka T, Chiba T, Nishizawa K, Usui S, Iwasaki Y, Tatsuno I, Sugi K, Yamasaki J, Yamamura S, Shirai K. O	4. 巻 305
2. 論文標題 Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 139 ~ 146
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard	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 Yasuhiro, Tatsuno Ichiro	4. 巻 27
2. 論文標題 Prevention of Cardiovascular Events with Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and the Mechanism Involved	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 183 ~ 198
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5551/jat.50658	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 Ohira Masahiro, Yamaguchi Takashi, Saiki Atsuhito, Nakamura Shoko, Tanaka Shou, Oka Rena, Watanabe Yasuhiro, Sato Yuta, Oshiro Takashi, Murano Takeyoshi, Tatsuno Ichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Significantly Increases Serum Lipoprotein Lipase Level in Obese Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Obesity Facts	6. 最初と最後の頁 357 ~ 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000500360	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 Wakabayashi H, Matsuzawa Y, Hayakawa S, Iriea T, Rikitakea H, Tatsuno I	4. 巻 5
2. 論文標題 Serum oxidative stress in patients with pulmonary Mycobacterium Avium Complex disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e02775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.heliyon	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 Nagayama Daiji, Imamura Haruki, Endo Kei, Saiki Atsuhito, Sato Yuta, Yamaguchi Takashi, Watanabe Yasuhiro, Ohira Masahiro, Shirai Kohji, Tatsuno Ichiro	4. 巻 Volume 15
2. 論文標題 Marker Of Sepsis Severity Is Associated With The Variation In Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) During Sepsis Treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Vascular Health and Risk Management	6. 最初と最後の頁 509 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/VHRM.S228506	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 Saiki Atsuhito, Yamaguchi Takashi, Tanaka Sho, Tatsuno Ichiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Background characteristics and postoperative outcomes of insufficient weight loss after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Gastroenterological Surgery	6. 最初と最後の頁 638 ~ 647
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.12285	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 Tatsuno I.	4. 巻 28
2. 論文標題 Omega-3 polyunsaturated fatty acids in prevention for cardiovascular disease: its molecular mechanism and recent large-scale clinical studies.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Lipid Nutr.	6. 最初と最後の頁 28 ~ 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ags3.	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 Nagayama Daiji, Watanabe Yasuhiro, Saiki Atsuhito, Shirai Kohji, Tatsuno Ichiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Difference in positive relation between cardio-ankle vascular index (CAVI) and each of four blood pressure indices in real-world Japanese population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Human Hypertension	6. 最初と最後の頁 210 ~ 217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41371-019-0167-1	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 Yamaguchi Takashi, Shirai Kohji, Nagayama Daiji, Nakamura Shoko, Oka Rena, Tanaka Sho, Watanabe Yasuhiro, Imamura Haruki, Sato Yuta, Kawana Hidetoshi, Ohira Masahiro, Saiki Atsuhito, Shimizu Naomi, Tatsuno Ichiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Bezafibrate Ameliorates Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index in Hypertriglyceridemic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 659 ~ 669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.45799	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 Yasuhiro, Kuribayashi Nobuichi, Uchida Daigaku, Suzuki Daisuke, Kato Mitsutoshi, Nagayama Daiji, Ohashi Hiroshi, Ohira Masahiro, Saiki Atsuhito, Tatsuno Ichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Study Protocol for the Effects of Formula Diet with Dapagliflozin on Metabolic Improvement and Body Composition in Type 2 Diabetes Mellitus	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 311 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-018-0555-5	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 Nagano Hidekazu, Hashimoto Naoko, Nakayama Akitoshi, Suzuki Sawako, Miyabayashi Yui, Yamato Azusa, Higuchi Seiichiro, Fujimoto Masanori, Sakuma Ikki, Beppu Minako, Yokoyama Masataka, Suzuki Yutaka, Sugano Sumio, Ikeda Kazuhiro, Tatsuno Ichiro, Manabe Ichiro, Yokote Koutaro, Inoue Satoshi, Tanaka Tomoaki	4. 巻 115
2. 論文標題 p53-inducible DPYSL4 associates with mitochondrial supercomplexes and regulates energy metabolism in adipocytes and cancer cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 8370 ~ 8375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1804243115	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 Nagayama Daiji, Watanabe Yasuhiro, Saiki Atsuhito, Shirai Kohji, Tatsuno Ichiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Lipid Parameters are Independently Associated with Cardio?Ankle Vascular Index (CAVI) in Healthy Japanese Subjects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 621 ~ 633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.42291	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 Yasuhiro, Shimizu Naomi, Iwakawa Masahiro, Yamaguchi Takashi, Ban Noriko, Kawana Hidetoshi, Saiki Atsuhito, Sakaida Emiko, Nakaseko Chiaki, Matsuura Yasuhiro, Aotsuka Nobuyuki, Bujo Hideaki, Tatsuno Ichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Successful Treatment of Rapidly Progressive Life-Threatening Esophageal Submucosal Hematoma in a Patient With van der Hoeve Syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine Research	6. 最初と最後の頁 154 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14740/jocmr3270w	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 Sakakibara R, Takahashi O, Nishimura H, Tateno F, Kishi M, Tsuyusaki Y, Aiba Y, Tatsuno I.	4. 巻 57
2. 論文標題 The Relationship between Bladder, Periarterial and Somatic Neuropathy in Diabetes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 2165 ~ 2168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine	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 Y, Yamaguchi T, Ishihara N, Nakamura S, Tanaka S, Oka R, Imamura H, Sato Y, Ban N, Kawana H, Ohira M, Shimizu N, Saiki A, Tatsuno I.	4. 巻 134
2. 論文標題 7-Ketocholesterol induces ROS-mediated mRNA expression of 12-lipoxygenase, cyclooxygenase-2 and pro-inflammatory cytokines in human mesangial cells: Potential role in diabetic nephropathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Prostaglandins Other Lipid Mediat.	6. 最初と最後の頁 16 ~ 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins	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 Oka Rena, Ohira Masahiro, Suzuki Sawako, Yoshida Tomohiko, Koide Hisashi, Tanaka Tomoaki, Tatsuno Ichiro	4. 巻 65
2. 論文標題 Fracture risk assessment tool (FRAX) and for the diagnosis of osteoporosis in Japanese middle-aged and elderly women: Chiba bone survey	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 193 ~ 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ17-0331	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 Ishihara N, Suzuki S, Tanaka S, Watanabe Y, Nagayama D, Saiki A, Tanaka T, Tatsuno I	4. 巻 16
2. 論文標題 Atorvastatin increases Fads1, Fads2, and Elovl5 gene expression via geranylgeranyl pyrophosphate-dependent Rho kinase pathway in 3T3-L1 cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mol Med Rep.	6. 最初と最後の頁 4756 ~ 4762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2017.7141.	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 Shimizu N, Tanaka S, Watanabe Y, Tokuyama W, Hiruta N, Ohwada C, Sakaida E, Nakaseko C, Tatsuno I.	4. 巻 56
2. 論文標題 Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in a Patient with Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 3225 ~ 3229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9048-17.	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 Shimizu Naomi, Ban Noriko, Watanabe Yasuhiro, Rikitake Asami, Watanabe Rena, Tanaka Sho, Sato Yuta, Imamura Haruki, Kawana Hidetoshi, Yamaguchi Takashi, Saiki Atsuhito, Tatsuno Ichiro, Shirai Kohji	4. 巻 9
2. 論文標題 The Elevation of Cardio-Ankle Vascular Index in a Patient With Malignant Lymphoma Treated With a Combination Therapy of Rituximab and Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine Research	6. 最初と最後の頁 729 ~ 732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14740/jocmr3071w	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 Imamura Haruki, Yamaguchi Takashi, Nagayama Daiji, Saiki Atsuhito, Shirai Kohji, Tatsuno Ichiro	4. 巻 58
2. 論文標題 Resveratrol Ameliorates Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 577 ~ 583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.16-373	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 Imamura Haruki, Nagayama Daiji, Ishihara Noriko, Tanaka Syo, Watanabe Rena, Watanabe Yasuhiro, Sato Yuta, Yamaguchi Takashi, Ban Noriko, Kawana Hidetoshi, Ohira Masahiro, Endo Kei, Saiki Atsuhito, Shirai Kohji, Tatsuno Ichiro	4. 巻 12
2. 論文標題 Resveratrol attenuates triglyceride accumulation associated with upregulation of Sirt1 and lipoprotein lipase in 3T3-L1 adipocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 44 ~ 50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2017.05.003	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 Yasuhiro, Tatsuno Ichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Omega-3 polyunsaturated fatty acids for cardiovascular diseases: present, past and future	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Expert Review of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 865 ~ 873
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/17512433.2017.1333902	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 Yamamoto Tomoyuki, Shimizu Kazuhiro, Takahashi Mao, Tatsuno Ichiro, Shirai kohji	4. 巻 24
2. 論文標題 The Effect of Nitroglycerin on Arterial Stiffness of the Aorta and the Femoral-Tibial Arteries	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1048 ~ 1057
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.38646	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 Sato Yuta, Ishihara Noriko, Nagayama Daiji, Saiki Atsuhito, Tatsuno Ichiro	4. 巻 10
2. 論文標題 7-ketocholesterol induces apoptosis of MC3T3-E1 cells associated with reactive oxygen species generation, endoplasmic reticulum stress and caspase-3/7 dependent pathway	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular Genetics and Metabolism Reports	6. 最初と最後の頁 56 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ymgmr.2017.01.006	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 Yamaguchi Takashi, Murano Takeyoshi, Tatsuno Ichiro, Hiruta Nobuyuki, Suzuki Toru, Sawada Shojiro, Katagiri Hideki, Shirai Kohji, Schneider Wolfgang J, Bujo Hideaki	4. 巻 54
2. 論文標題 Severely impaired activity of lipoprotein lipase Arg243His is partially ameliorated by emulsifying phospholipids in in?vitro triolein hydrolysis analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Clinical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 712 ~ 715
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0004563217693258	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37件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Ohira M, Yamaguchi Y, Saiki A, Nakamura S, Tanaka S, Watanabe Y, Kawagoe N, Oshiro T, Murano T, Oka R, Tatsuno I.
2. 発表標題 Bariatric Surgery Significantly Increases Serum Lipoprotein Lipase Level in Patients with Obesity.
3. 学会等名 Obesity Week (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Watanabe Y, Kuribayashi N, Uchida D, Suzuki D, Kato M, Nagayama D, Ohashi H, Nakamura S, Tanaka S, Oka R, Yamaguchi T, Ohira M, Shimizu N, Saiki A, Tatsuno I.
2. 発表標題 The effects of formula diet with dapagliflozin on metabolic improvement and body composition in type 2 diabetes (Diet-Dapper Study).
3. 学会等名 55th ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 龍野一郎
2. 発表標題 日本国内における減量（代謝・糖尿病）手術の現状と課題 代謝手術にかかわる多職種医療チーム育成の必要性
3. 学会等名 第32回日本内視鏡外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 龍野一郎
2. 発表標題 肥満症への集学的治療 内科治療と減量（代謝）手術
3. 学会等名 日本内分泌学会第6回生涯教育講習会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田晶子、中山哲俊、樋口誠一郎、永野秀和、小出尚史、龍野一郎、田中知明、横手幸太郎
2. 発表標題 ERBB3 germline mutationを認め多臓器悪性腫瘍を合併した両側副腎および膀胱褐色細胞腫/パラガンクリオーマ(PPC/PGL)の一例
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 石田晶子、中山哲俊、小出尚史、龍野一郎、田中知明、横手幸太郎
2. 発表標題 骨代謝制御機構におけるAKAP13 の機能的役割
3. 学会等名 第36回日本骨代謝学会学術集会、
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大平征宏、中村祥子、岡怜奈、田中翔、渡邊康弘、佐藤悠太、今村榛樹、山口崇、川名秀俊、齋木厚人、清水直美、石原典子、龍野一郎
2. 発表標題 Xanthine oxidoreductase活性及びその血管弾性能Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI)に及ぼす影響-2型糖尿病患者での検討-
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 龍野一郎
2. 発表標題 自然からの贈り物オメガ3系多価不飽和脂肪酸による生活習慣病予防とその作用機構
3. 学会等名 日本脂質栄養学会第27回大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤悠太†、中村祥子†、田中翔†、岡怜奈†、渡邊康弘†、山口崇†、大平征宏†、齋木厚人†、龍野一郎†
2. 発表標題 体重管理に難渋するPickwick症候群を合併したPrader Willi症候群の一例
3. 学会等名 第19回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 龍野一郎
2. 発表標題 高度肥満の持つ複雑な病態 個別化・統合された肥満症治療を目指して
3. 学会等名 第36回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 龍野一郎†, 齋木厚人†, 小野崎彰, 松原久裕, 岡住慎一†, 瀬戸泰之, 佐々木章, 内藤剛, 太田正之, 山本寛, 関洋介, 清水英治, 横手幸太郎, 石垣泰, 卯木智, 正木孝幸, 入江潤一郎, 白井厚治
2. 発表標題 食欲中枢異常による難治性高度肥満症の実態調査のための研究班（龍野班）の調査研究
3. 学会等名 第36回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口崇†, 戸谷俊介†, 中村祥子†, 岡怜奈†, 田中翔†, 渡邊康弘†, 大平征宏†, 清水直美†, 大城崇司†, 齋木厚人†, 龍野一郎†
2. 発表標題 高度肥満に合併する非虚血性心筋症の心形態および機能性特徴と、減量による影響
3. 学会等名 第36回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊康弘†, 瀬尾恵理†, 金居理恵子†, 山口崇†, 齋木厚人†, 林果林†, 大城崇司†, 鮫田真理子†, 龍野一郎†
2. 発表標題 スリーブ状胃切除術前後にフォーミュラ食を用いた腎不全合併高度肥満症の一例
3. 学会等名 第36回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋木厚人†, 山口崇†, 佐々木章, 内藤剛, 松原久裕, 卯木智, 山本寛, 太田正之, 笠間和典, 関洋介, 辻野元祥, 清水英治, 宮崎安弘, 龍野一郎†
2. 発表標題 スリーブ状胃切除術を施行した日本人における術前BMI別の肥満関連疾患とその経過および心理社会的背景の実態調査(多施設研究J-SMART)
3. 学会等名 第36回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林田美帆†, 山口崇†, 川久保さおり†, 山浦一恵†, 瀬尾恵理†, 金居理恵子†, 鮫田真理子†, 辻沙耶佳†, 大城崇司†, 齋木厚人†, 龍野一郎†
2. 発表標題 高度肥満症患者におけるビタミンの実態と、肥満外科治療の影響について
3. 学会等名 第36回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口崇†, 中村祥子†, 岡怜奈†, 田中翔†, 渡邊康弘†, 佐藤悠太†, 今村榛樹†, 川名秀俊†, 大平征宏†, 齋木厚人†, 大城崇司†, 林果林†, 龍野一郎†
2. 発表標題 高度肥満症患者における性格特性、知的能力および精神疾患の特徴と、それらが内科・外科的減量治療に及ぼす影響
3. 学会等名 第36回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山浦一恵†, 渡邊康弘†, 川久保さおり†, 林田美帆†, 瀬尾恵理†, 金居理恵子†, 鮫田真理子†, 縄田千恵†, 秋葉崇†, 戸田祐子†, 清藤友里絵†, 佐藤悠太†, 川名秀俊†, 齋木厚人†, 龍野一郎†
2. 発表標題 褥瘡、間接拘縮、筋萎縮、腎障害、心不全を合併した高度肥満症に対し、フォーミュラ食を用いたNST管理と理学療法が奏功した一例
3. 学会等名 第36回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口崇†, 中村祥子†, 岡怜奈†, 田中翔†, 渡邊康弘†, 今村榛樹†, 佐藤悠太†, 川名秀俊†, 大平征宏†, 清水直美†, 齋木厚人†, 白井厚治†, 龍野一郎†
2. 発表標題 高度肥満患者の体組成が血管弾性におよぼす影響
3. 学会等名 第36回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山口崇†, 中村祥子†, 岡怜奈†, 田中翔†, 渡邊康弘†, 今村榛樹†, 佐藤悠太†, 川名秀俊†, 大平征宏†, 清水直美†, 齋木厚人†, 白井厚治†, 龍野一郎†
2. 発表標題 高度肥満患者の心機能および形態と血管弾性との関連
3. 学会等名 第36回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原敬一†, 武田有希†, 府川和樹†, 増田雅行†, 真坂互†, 今村榛樹†, 齋木厚人†, 大城崇司†, 林果林†, 龍野一郎†
2. 発表標題 肥満外科手術後のリバウンド患者に対して薬物療法の追加が奏功した症例
3. 学会等名 第36回日本肥満症治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横尾英孝、越坂理也、武田健治、前田祐香里、石川耕、小野啓、横手幸太郎、佐藤泰憲、浅原哲子、下村伊一郎、龍野一郎、津下一代、山内敏正、門脇孝
2. 発表標題 肥満症に対する効果的な治療戦略と健康障害の改善に有効な減量数値目標を見出すための研究
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 齋木厚人, 山口崇, 佐々木章, 内藤剛, 松原久裕, 卯木智, 山本寛, 太田正之, 笠間和典, 関洋介, 辻野元祥, 清水英治, 宮崎安弘, 龍野一郎
2. 発表標題 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術を施行した日本人における術前BMI別の肥満関連疾患とその経過および心理社会的背景の実態調査 (多施設研究J-SMART)
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 龍野一郎
2. 発表標題 魚油 (オメガ3系多価不飽和脂肪酸) による生活習慣病予防とその作用機構
3. 学会等名 第32回日本臨床内科医学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊康弘†, 中村祥子†, 田中翔†, 岡怜奈†, 河越尚幸†, 佐藤悠太†, 山口崇†, 大平征宏†, 清水直美†, 齋木厚人†, 龍野一郎†
2. 発表標題 グルカゴノームに併発した糖尿病に対しメトホルミンが有用であった一例
3. 学会等名 第46回内分泌代謝研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村祥子†, 山口崇†, 鮫田真理子†, 田中翔†, 河越尚幸†, 渡邊康弘†, 佐藤悠太†, 大平征宏†, 大城崇司†, 齋木厚人†, 龍野一郎†
2. 発表標題 肥満外科術後患者に対するビタミンD補充強化の検討
3. 学会等名 第28回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 田中翔†, 山口崇†, 中村祥子†, 岡怜奈†, 河越尚幸†, 渡邊康弘†, 佐藤悠太†, 大平征宏†, 清水直美†, 齋木厚人†, 白井厚治†, 龍野一郎†
2. 発表標題 高度肥満患者の心筋障害における血管弾性の影響とその規定因子
3. 学会等名 第28回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊康弘†, 山口崇†, 中村祥子†, 田中翔†, 岡怜奈†, 河越尚幸†, 佐藤悠太†, 大平征宏†, 清水直美†, 齋木厚人†, 龍野一郎†
2. 発表標題 糖尿病を併発したグルカゴノームに対するメトホルミンの有用性
3. 学会等名 第28回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kanai R, Saiki A, Kawakubo S, Hayashida M, Yamaura K, Seo E, Sameda M, Tsuji S, Akiba T, Terayama K, Ogawa A, Ohshiro T, Okazumi S, Shirai K, Tatsuno I
2. 発表標題 The effects of formula diet on body fat and skeletal muscle after bariatric surgery in severe obese patients
3. 学会等名 Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe Y, Yamaguchi T, Saiki A, Nakamura S, Oka R, Tanaka S, Imamura H, Sato Y, Kawana H, Ohira M, Oshiro T, Tatsuno I
2. 発表標題 Comparison of Body Weight and Metabolic Improvements Between Surgical and Non-Surgical Treatment in Morbid Obese Patients
3. 学会等名 Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yamaguchi T, Nakamura S, Tanaka S, Watanabe Y, Imamura H, Sato Y, Kawana H, Ohira M, Tsuji S, Nabekura T, Oshiro T, Hayashi K, Saiki A, Tatsuno I
2. 発表標題 Physiological and Psychological Features of Non-responders for Bariatric Surgery in Japanese Patients with Morbid Obesity
3. 学会等名 Asia Pacific Metabolic and Bariatric Surgery Society 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡邊康弘, 龍野一郎
2. 発表標題 オキシステロールによるヒトメサングウム細胞障害時の細胞内ROSを介するアラキドン酸カスケードの制御
3. 学会等名 第150回東邦医学会例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡怜奈, 龍野一郎
2. 発表標題 The Fracture Risk Assessment Tool(FRAX) without femoral neck bone mineral density (BMD) could not diagnose osteoporosis in Japanese women including premenopausals.
3. 学会等名 第150回東邦医学会例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡怜奈, 大平征宏, 田中翔, 渡邊康弘, 佐藤悠太, 今村榛樹, 山口崇, 川名秀俊, 齋木厚人, 龍野一郎
2. 発表標題 一般日本人女性におけるFRAXの特徴と有用性
3. 学会等名 第19回日本骨粗鬆症学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 龍野一郎
2. 発表標題 肥満外科治療から見た肥満・代謝障害への消化管制御の意義
3. 学会等名 第38回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 龍野一郎, 石原典子, 田中翔, 渡邊康弘, 大平征宏, 齋木厚人, 清水直美
2. 発表標題 AtorvastatinによるFads1, Fads2, Elovl5遺伝子発現の増強とその作用機構
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Watanabe Y, Yamaguchi T, Ishihara N, Tanaka S, Oka R, Rikitake A, Imamura H, Sato Y, Ban N, Kawana H, Ohira M, Simizu N, Saiki A, Tatsuno I
2. 発表標題 7-ketocholesterol regulates inflammation in mesangial cells: potential role in diabetic nephropathy.
3. 学会等名 EASD2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tatsuno I, Tanaka S, Watanabe Y, Ishihara N, Suzuki S, Tanaka T
2. 発表標題 Atorvastatin increases FADS1, FADS2, and ELOVL5 gene expression via GGPP-dependent RHO kinase pathway in 3T3-L1 cells.
3. 学会等名 EASD2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 齋木厚人, 龍野一郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 8
3. 書名 "ここが知りたい! 糖尿病診療ハンドブックVer.4"- 「高度肥満と糖尿病」	

1. 著者名 龍野一郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 特定非営利活動法人	5. 総ページ数 3
3. 書名 血管健康増進協会CAVIから眺める血管機能学「尿酸とCAVI」	

1. 著者名 今村榛樹, 龍野一郎	4. 発行年 2019年
2. 出版社 特定非営利活動法人	5. 総ページ数 3
3. 書名 CAVIから眺める血管機能学「血管機能改善作用を持つサプリメントとCAVI」	

〔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
研究分担者	小出 尚史  (Koide Hisashi)  (30507223)	千葉大学・医学部附属病院・助教    (12501)	

## 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
研究 分 担 者	鈴木 佐和子  (Suzuki Sawako)  (60400892)	千葉大学・医学部附属病院・助教       (12501)	