

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03644

研究課題名(和文) RNA制御機構の破綻による難治性小児疾患のモデル動物作製と新規治療法の基盤開発

研究課題名(英文) Establishment of animal disease models for intractable pediatric diseases due to defects of RNA metabolism and development of new therapeutics

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) 9,700,000円

研究成果の概要(和文)：RNA代謝あるいは神経発達異常に関連する遺伝子異常による希少難病のモデルとして、ゼブラフィッシュモデルの利点に着目し疾患モデル作製に着手した。橋小脳低形成症候群1A型モデル(VRK1)、SHRF病(EXOSC2)、小児肝不全(LARS)、小頭症16型(ANKLE2)等の疾患モデルを樹立し病態メカニズムの一端を明らかにした。Heart and Brain Malformation Syndromeの原因遺伝子であるSMG9は、mRNA品質管理機構(NMD)を担う分子である。SMG9遺伝子欠損フィッシュを作製したところ早老症を呈した。NMDと老化との関連性を本モデルによって示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

tRNA代謝及びNMD機構の各分子の遺伝子疾患には異なる特徴があり、診断治療戦略には構成分子各々の生体内機能の理解が不可欠である。RNA代謝関連分子の遺伝子欠損マウスモデルは胎生致死に陥るケースが多く、生体内機能の解明は困難であった。ゼブラフィッシュはヒト遺伝子と共通する70%以上のオルソログを有しており、ゲノム編集の発展により容易に遺伝子改変が可能となった。ゼブラフィッシュモデルを用いることでRNA代謝関連分子の機能が明らかとなり希少難病の診断治療の開発が期待される。また、RNA代謝と細胞老化の関連が明らかになったことで、老化に関する癌、神経変性疾患など広範な医学分野への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Most genetically engineered mice related to RNA metabolism are embryonic lethal, making detailed analysis difficult. Therefore, we started to create disease models by focusing on the advantages of the zebrafish model as a model for rare diseases caused by genetic abnormalities related to RNA metabolism or neurodevelopmental abnormalities. In this project, we have established disease models such as the Pontocerebellar hypoplasia syndrome type 1A model (VRK1), SHRF disease (EXOSC2), pediatric liver failure (LARS), microcephaly type 16 (ANKLE2), and distal tubular acidosis with hearing loss (ATP6V1B1), and clarified part of the pathogenetic mechanism. We have shown that SMG9, the causative gene of Heart and Brain Malformation Syndrome (HBMS), is a molecular target of the mRNA quality control mechanism (NMD), and that SMG9 gene-deficient zebrafish exhibit premature aging, indicating a link between NMD and aging.

研究分野：生化学分子遺伝学

キーワード：RNA 代謝 希少難病 ゼブラフィッシュ 疾患動物モデル

1. 研究開始当初の背景

近年におけるシーケンス技術の発達により、多くの疾患発症の原因と考えられる遺伝子変異が見出されている。それが疾患発症の直接的原因であるか否かの検証には疾患モデル動物の作製が極めて強力なアプローチとなるが、現状ではその観点からの研究は未だ十分とは言えない。2017年、RNA スプライシング機構をターゲットとしたアンチセンス核酸医薬「スピラザ」の登場が本疾患に苦しむ患者に大きな希望を与えた。この脊髄性筋萎縮症をはじめとして、小児期発症の神経変性疾患は、RNA 制御機構に関与する遺伝子変異が原因となり発症するものが多い。遺伝性進行性神経変性症候群の1つである橋小脳低形成は、これまで15の病型が報告されており、そのうち11の原因遺伝子はRNA代謝に関連する分子である。しかし、RNA 制御機構に関与する遺伝子欠損マウスは早期胎生致死になる傾向にあり、また病的RNAの過剰発現マウスにおいては、RNAの発現が不十分であるケースが多く、満足のいくモデル作製に至らなかった。このような背景から、マウスに代わる *in vivo* 疾患モデルとしてゼブラフィッシュに着目した。

2. 研究の目的

本研究は、様々なRNA制御関連分子の機能破綻により発症する小児難治性疾患の分子メカニズムについて、その全容解明を目指す。

3. 研究の方法

- (1) エクソーム解析によるヒト患者遺伝子解析: 先天性遺伝子疾患のエクソーム解析から見出されたRNA制御関連遺伝子の遺伝子変異について、種間の保存性や機能ドメインの検索により疾患との関連性を検討する。
- (2) 疾患モデルフィッシュの開発: (1)の解析より見出した変異遺伝子の中から、疾患発症に関与する可能性が高いものについて、ゲノム編集によりモデルの作製を行う。表現型に応じて臓器特異的に蛍光タンパク質 (GFP, mCherry 等) を発現するフィッシュとの交配により詳細な形態学的解析を行う。すでに神経特異的 GFP 発現フィッシュ (Tg(Isl1-GFP))、肝臓特異的 GFP 発現フィッシュを有している。これらのモデルは To12 トランスポゾンシステム (国立遺伝研川上博士より供与) により簡便にかつ高効率に作出可能である。
- (3) 疾患モデルマウスの開発: ゼブラフィッシュモデルの解析結果より、疾患発症に直接的な関与があると確認できた遺伝子について、ゲノム編集によりノックインマウスモデルの作製を行う。

4. 研究成果

(1) RNA キナーゼ CLP1 に関連する遺伝子

CLP1 遺伝子のキナーゼ活性部位に一塩基変異を導入してキナーゼ活性を喪失させたノックインマウスの解析から、tRNA 断片の細胞内蓄積が新たな神経変性症候群の分子機序であることを報告したが、その病的 tRNA 断片の候補 RNA として、チロシン tRNA の 5' 側断片、チロシン tRNA の 3' 側断片、イソロイシン tRNA のイントロンの 3 種の RNA が提唱されており、この中でどれが最も疾患発症に寄与するのか詳細は不明であった。そこで、我々はゼブラフィッシュの受精卵に各 tRNA 断片を顕微注入し、その後の発生の異常について検討を行った。その中で、チロシン tRNA の 5' 側断片が最も神経毒性が高いこと、そしてこの RNA 断片がピルビン酸キナーゼ M2 (PKM2) に結合することにより p53 の活性化が惹起され、結果として神経細胞死に至ることを証明した (Inoue M et al. *BBRC* 2020)。

我々はトルコにおいて CLP1 遺伝子変異 (p. R140H) をもつ橋小脳低形成の患者を発見したが、この遺伝子変異が実際に疾患発症につながるのか検証がなされていなかった。そこで、同じ遺伝子変異をもつ CLP1 ノックインマウス (*Clp1^{RH/RH}*) を作製して解析を行い、ヒト同様に小頭症を含めた神経系の発達異常をきたすことを明らかにした (Morisaki I et al. *BBRC* 2021)。図1は、*Clp1^{RH/RH}* における小頭症とニューロンの減少を示している。

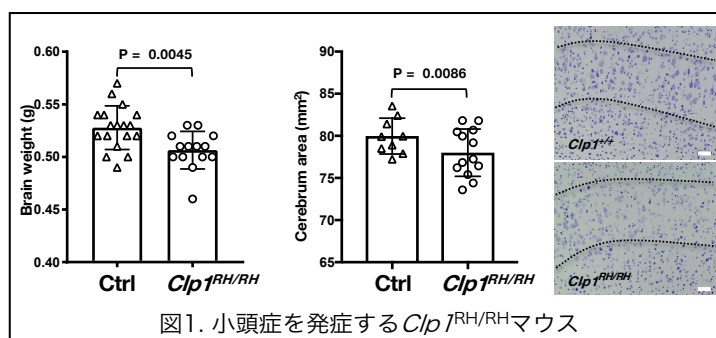


図1. 小頭症を発症する *Clp1^{RH/RH}* マウス

CLP1 同様、Nucleolar protein 9 (NOL9) も RNA キナーゼ活性を持つと報告されている (Heindle et al. *EMBO J* 2010)。そこで、NOL9 の生体内におけるキナーゼ活性の意義を

明らかにするため NOL9 キナーゼ活性欠損ノックインマウスを作製し検討した。本マウスは明らかな表現型を示さず、また様々な RNA の成熟化についても異常を見出さなかったことから、生体内における RNA キナーゼ活性は、主に CLP1 が担っていることを示した。この成果は OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) に記載された (Fujinami H et al. *BBRC* 2020)。

(2) 橋小脳低形成に関する遺伝子変異

CLP1 遺伝子変異は橋小脳低形成 10 型として病型分類されているが、橋小脳低形成症候群を構成する遺伝子群は RNA 代謝に関連するものが多い。これらは細胞の正常機能に重要な役割を担っているため遺伝子改変マウスのほとんどは胎生致死であり詳細な解析が不可能である。そこで、RNA 代謝あるいは神経発達異常に関連する遺伝子異常による希少難病の *in vivo* モデルとして、受精後の 1 細胞期から発生過程が可視化できるゼブラフィッシュモデルの利点に着目し CRISPR/Cas9 によるゲノム編集を用いた疾患モデル作製に着手した。CLP1 と同じく橋小脳低形成症候群の原因遺伝子である VRK1 の遺伝子欠損ゼブラフィッシュを作製し解析した (Carrasco Apolinario ME et al. *BBRC* 2023)。VRK1 は有糸分裂中に核膜の形成を促進する分子 BAF のリン酸化に関与する分子である。VRK1 遺伝子欠損ゼブラフィッシュはヒト患者同様小頭症を示し、運動異常を認めた。また、核膜の形成不全を認め、これにより脳の発生異常が生じたものと考えられた。VRK1 は BAF のリン酸化酵素であるが、一方で ANKLE2 は BAF の脱リン酸化酵素である。ANKLE2 は、ジカウイルスの標的分子であることが報告されており、ジカウイルスによる小頭症発症の病態に重要である。そこで VRK1 遺伝子欠損ゼブラフィッシュを作製したところ、予想通り小頭症をきたした。また、VRK1 同様に核膜形成の異常をきたし、神経幹細胞の減少を認めた。興味深いことに、カウンターパートの

VRK1 をヘテロ接合体ノックアウトにすることで小頭症および核膜形成の異常が回復した。この実験により、VRK1 と ANKLE2 との関係および小頭症の発症機構の一端を明らかにすることができた。図 2 は、ANKLE2 遺伝子欠損フィッシュに VRK1 遺伝子欠損フィッシュを交配することで核膜形成異常が回復した所見である。

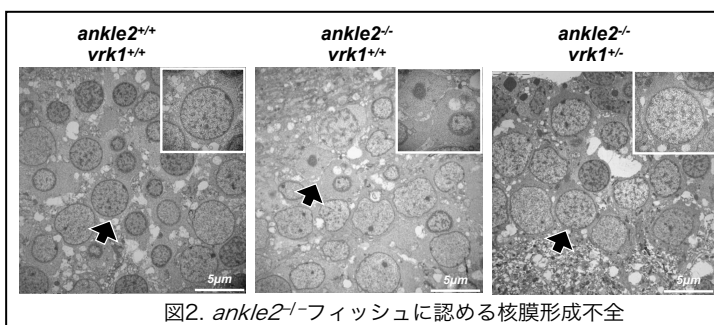


図2. *ankle2*^{-/-}フィッシュに認める核膜形成不全

(3) RNA エキソソーム複合体に関する遺伝子変異

EXOSC2 は RNA エキソソーム複合体のサブユニットであり、RNA プロセッシングおよび様々な RNA の分解に関与している。EXOSC2 の変異は、神経障害、網膜変性、早期老化に関連する遺伝症候群に関連付けられているが (Di Donato N ら, *J Med Genet* 2016) その病態機構は明らかになっていない。まず EXOSC2 遺伝子欠損マウスを作製したところ早期の胎生致死のため分子の生体内機能を詳細に解析することが不可能であった。そこで、次に EXOSC2 遺伝子欠損ゼブラフィッシュを作製し解析を行った。このモデルは受精後 11 日間ほど生存可能であり、ヒト疾患に類似した症状、神経異常、網膜色素変性、早老症を示した。その原因として、分解すべき mRNA の代謝不全によりヌクレオチドのアデニンが不足し、その結果として ATP が枯渇しオートファジーが過剰に進んでしまうことを見出した (Yatsuka et al. *BBRC* 2020)。図 3 は EXOSC2 遺伝子欠損フィッシュに認める網膜の変性を示す。

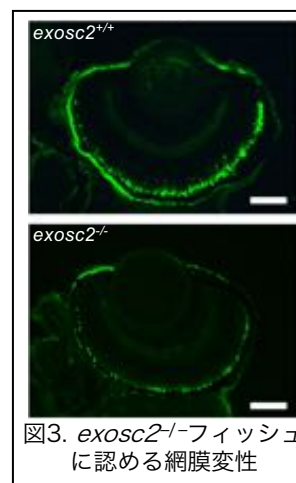


図3. *exosc2*^{-/-}フィッシュに認める網膜変性

(4) アミノアシル tRNA 合成酵素に関する遺伝子異常

小児肝不全の原因遺伝子であるロイシル tRNA 合成酵素 (LARS) は、ロイシンを tRNA に結合する酵素であるが、一方で細胞内のロイシン濃度を感知することにより mTORC シグナルを活性化するロイシンセンサーとしての役割を持つ。この遺伝子変異は、Infantile liver failure syndrome type1 (ILFS1) の原因となり、肝不全、貧血、発達異常などを引き起こす。その病態機構を明らかにするために、LARS 遺伝子欠損ゼブラフィッシュを作製した。ヒト患者同様、肝臓の発達異常および貧血を示した (図 4)。この表現型はラパマイシンにより一

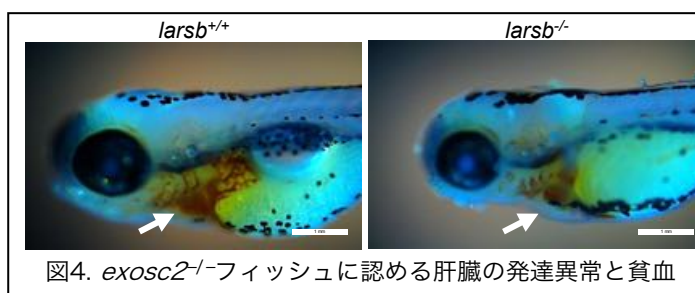


図4. *exosc2*^{-/-}フィッシュに認める肝臓の発達異常と貧血

部回復したことから、オートファジーが過剰に進んだ結果であることが示唆された (Inoue et al. *Sci Rep* 2021)。

(5) nonsense mediated mRNA decay (NMD) に関する遺伝子異常

Heart and Brain Malformation Syndrome (HBMS)の原因遺伝子である SMG9 は、mRNA 品質管理機構である nonsense mediated mRNA decay (NMD)を担う分子である。ノックアウトマウスは胎盤不全による胎生致死のため詳細な解析が不可能であった。SMG9 遺伝子欠損ゼブラフィッシュを作製したところ長期生存し神経系の異常と早老症を呈した。NMD の標的である SMOX の mRNA が過剰に発現しており、その結果副次的に活性酸素やアクロレインが蓄積して老化が進行したと考えられた (Lai et al. *Commun Biol.* in press)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Lai Shaohong, Hiroshi Shiraishi Hiroshi, Sebastian Wulan Apridita, Shimizu Nobuyuki, Umeda Ryohei, Ikeuchi Mayo, Kiyota Kyoko, Takeno Takashi, Miyazaki Shuya, Yano Shinji, Shimada Tatsuo, Yoshimura Akihiko, Hanada Reiko, Hanada Toshikatsu	4. 巻 in press
2. 論文標題 Effect of nonsense-mediated mRNA decay factor SMG9 deficiency on premature aging in zebrafish	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 in press
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 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 Inoue Masanori, Sebastian Wulan Apridita, Sonoda Shota, Miyahara Hiroaki, Shimizu Nobuyuki, Shiraishi Hiroshi, Maeda Miwako, Yanagi Kumiko, Kaname Tadashi, Hanada Reiko, Hanada Toshikatsu, Ihara Kenji	4. 巻 in press
2. 論文標題 Biallelic variants in LARS1 induce steatosis in developing zebrafish liver via enhanced autophagy	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 in press
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 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 Miyazaki Shuya, Shimizu Nobuyuki, Miyahara Hiroaki, Teranishi Hitoshi, Umeda Ryohei, Yano Shinji, Shimada Tatsuo, Shiraishi Hiroshi, Komiya Kosaku, Katoh Akira, Yoshimura Akihiko, Hanada Reiko, Hanada Toshikatsu	4. 巻 712-713
2. 論文標題 DHCR7 links cholesterol synthesis with neuronal development and axonal integrity	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 149932 ~ 149932
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2024.149932	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 Tokumaru Tomoko, Apolinario Magdeline E. Carrasco, Shimizu Nobuyuki, Umeda Ryohei, Honda Koichi, Shikano Kenshiro, Teranishi Hitoshi, Hikida Takatoshi, Hanada Toshikatsu, Ohta Keisuke, Li Yulong, Murakami Kazunari, Hanada Reiko	4. 巻 14
2. 論文標題 Hepatic extracellular ATP/adenosine dynamics in zebrafish models of alcoholic and metabolic steatotic liver disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-58043-5	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 Okanari Kazuo, Teranishi Hitoshi, Umeda Ryohei, Shikano Kenshiro, Inoue Masanori, Hanada Toshikatsu, Ihara Kenji, Hanada Reiko	4. 巻 464
2. 論文標題 Behavioral and neurotransmitter changes on antiepileptic drugs treatment in the zebrafish pentylenetetrazol-induced seizure model	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Behavioural Brain Research	6. 最初と最後の頁 114920 ~ 114920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbr.2024.114920	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 Sebastian Wulan Apridita, Inoue Masanori, Shimizu Nobuyuki, Sato Ryosuke, Oguri Saori, Itonaga Tomoyo, Kishimoto Shintaro, Shiraishi Hiroshi, Hanada Toshikatsu, Ihara Kenji	4. 巻 69
2. 論文標題 Cardiac manifestations of human ACTA2 variants recapitulated in a zebrafish model	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 133 ~ 138
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-024-01221-0	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 Ikeuchi Mayo, Inoue Masanori, Miyahara Hiroaki, Sebastian Wulan Apridita, Miyazaki Shuya, Takeno Takashi, Kiyota Kyoko, Yano Shinji, Shiraishi Hiroshi, Shimizu Nobuyuki, Hanada Reiko, Yoshimura Akihiko, Ihara Kenji, Hanada Toshikatsu	4. 巻 699
2. 論文標題 A pH imbalance is linked to autophagic dysregulation of inner ear hair cells in Atp6v1ba-deficient zebrafish	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 149551 ~ 149551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2024.149551	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 Shimizu Nobuyuki, Shiraishi Hiroshi, Hanada Toshikatsu	4. 巻 12
2. 論文標題 Zebrafish as a Useful Model System for Human Liver Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2246 ~ 2246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells12182246	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 Carrasco Apolinario Magdeline E., Umeda Ryohei, Teranishi Hitoshi, Shan Mengting, Phurpa, Sebastian Wulan Apridita, Lai Shaohong, Shimizu Nobuyuki, Shiraishi Hiroshi, Shikano Kenshiro, Hikida Takatoshi, Hanada Toshikatsu, Ohta Keisuke, Hanada Reiko	4. 巻 675
2. 論文標題 Behavioral and neurological effects of Vrk1 deficiency in zebrafish	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 10 ~ 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.07.005	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 Amada Kohei, Hijiya Naoki, Ikarimoto Sawa, Yanagihara Kazuyoshi, Hanada Toshikatsu, Hidano Shinya, Kurogi Shusaku, Tsukamoto Yoshiyuki, Nakada Chisato, Kinoshita Keisuke, Hirashita Yuka, Uchida Tomohisa, Shin Toshitaka, Yada Kazuhiro, Hirashita Teijiro, Kobayashi Takashi, Murakami Kazunari,	4. 巻 114
2. 論文標題 Involvement of clusterin expression in the refractory response of pancreatic cancer cells to a MEK inhibitor	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2189 ~ 2202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15735	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 Tsukamoto Yoshiyuki, Kurogi Shusaku, Shibata Tomotaka, Suzuki Kosuke, Hirashita Yuka, Fumoto Shoichi, Yano Shinji, Yanagihara Kazuyoshi, Nakada Chisato, Mieno Fumi, Kinoshita Keisuke, Fuchino Takafumi, Mizukami Kazuhiro, Ueda Yoshitake, Etoh Tsuyoshi, Uchida Tomohisa, Hanada Toshikatsu, Takekawa Mitsuhiro	4. 巻 102
2. 論文標題 Enhanced phosphorylation of c-Jun by cisplatin treatment as a potential predictive biomarker for cisplatin response in combination with patient-derived tumor organoids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Laboratory Investigation	6. 最初と最後の頁 1355 ~ 1366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41374-022-00827-2	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 Umeda Ryohei, Teranishi Hitoshi, Hada Kazumasa, Shimizu Nobuyuki, Shiraishi Hiroshi, Urushibata Hirotarō, Lai Shaohong, Shide Masahito, Carrasco Apolinario Magdeline E., Higa Ryoko, Shikano Kenshiro, Shin Toshitaka, Mimata Hiromitsu, Hikida Takatoshi, Hanada Toshikatsu, Hanada Reiko	4. 巻 27
2. 論文標題 Vrk2 deficiency elicits aggressive behavior in female zebrafish	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 254 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12924	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 Apridita Sebastian Wulan, Shiraishi Hiroshi, Shimizu Nobuyuki, Umeda Ryohei, Lai Shaohong, Ikeuchi Mayo, Morisaki Ikuko, Yano Shinji, Yoshimura Akihiko, Hanada Reiko, Hanada Toshikatsu	4. 巻 624
2. 論文標題 Ankle2 deficiency-associated microcephaly and spermatogenesis defects in zebrafish are alleviated by heterozygous deletion of vrk1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 95 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.07.070	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 清水誠之、白石裕土、花田俊勝	4. 巻 29
2. 論文標題 ゼブラフィッシュを用いたヒト疾患モデル研究	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 大分県医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 10-16
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 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, Miyahara Hiroaki, Shiraishi Hiroshi, Shimizu Nobuyuki, Tsumori Mika, Kiyota Kyoko, Maeda Miwako, Umeda Ryohei, Ishitani Tohru, Hanada Reiko, Ihara Kenji, Hanada Toshikatsu	4. 巻 11
2. 論文標題 Leucyl-tRNA synthetase deficiency systemically induces excessive autophagy in zebrafish	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87879-4	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 Sekiguchi Kazuhito, Miyahara Hiroaki, Inoue Masanori, Kiyota Kyoko, Sakai Kumiko, Hanada Toshikatsu, Ihara Kenji	4. 巻 13
2. 論文標題 Metabolome Characteristics of Liver Autophagy Deficiency under Starvation Conditions in Infancy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3026 ~ 3026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13093026	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 Morisaki Ikuko, Shiraishi Hiroshi, Fujinami Hiroyuki, Shimizu Nobuyuki, Hikida Takatoshi, Arai Yuji, Kobayashi Takashi, Hanada Reiko, Penninger Josef M., Fujiki Minoru, Hanada Toshikatsu	4. 巻 570
2. 論文標題 Modeling a human CLP1 mutation in mouse identifies an accumulation of tyrosine pre-tRNA fragments causing pontocerebellar hypoplasia type 10	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 60 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.07.036	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 Urushibata Hirotaro, Sasaki Kazuaki, Takahashi Eisuke, Hanada Toshikatsu, Fujimoto Takafumi, Arai Katsutoshi, Yamaha Etsuro	4. 巻 18
2. 論文標題 Control of Developmental Speed in Zebrafish Embryos Using Different Incubation Temperatures	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Zebrafish	6. 最初と最後の頁 316 ~ 325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/zeb.2021.0022	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 Umeda Ryohei, Teranishi Hitoshi, Hada Kazumasa, Shimizu Nobuyuki, Shiraishi Hiroshi, Urushibata Hirotaro, Lai Shaohong, Shide Masahito, Carrasco Apolinario Magdeline E., Higa Ryoko, Shikano Kenshiro, Shin Toshitaka, Mimata Hiromitsu, Hikida Takatoshi, Hanada Toshikatsu, Hanada Reiko	4. 巻 27
2. 論文標題 Vrk2 deficiency elicits aggressive behavior in female zebrafish	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes to Cells	6. 最初と最後の頁 254 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12924	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, Miyahara Hiroaki, Shiraishi Hiroshi, Shimizu Nobuyuki, Tsumori Mika, Kiyota Kyoko, Maeda Miwako, Umeda Ryohei, Ishitani Tohru, Hanada Reiko, Ihara Kenji, Hanada Toshikatsu	4. 巻 11
2. 論文標題 Leucyl-tRNA synthetase deficiency systemically induces excessive autophagy in zebrafish	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 8392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-87879-4	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 -

1. 著者名 Yatsuka Hiroyuki, Hada Kazumasa, Shiraishi Hiroshi, Umeda Ryohei, Morisaki Ikuko, Urushibata Hiroto, Shimizu Nobuyuki, Sebastian Wulan Apridita, Hikida Takatoshi, Ishitani Tohru, Hanada Reiko, Shimada Tatsuo, Kimoto Kenichi, Kubota Toshiaki, Hanada Toshikatsu	4. 巻 533
2. 論文標題 Exosc2 deficiency leads to developmental disorders by causing a nucleotide pool imbalance in zebrafish	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1470 ~ 1476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.10.044	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 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 -

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 -

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 花田俊勝
2. 発表標題 魚が導く希少疾患の病態機構の解明
3. 学会等名 サイトカインと免疫関連疾患研究会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 花田俊勝
2. 発表標題 魚が導くヒト疾患発症の分子機構の解明
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水誠之, 白石裕士, 井上真紀, 清田今日子, 井原健二, 花田俊勝
2. 発表標題 X連鎖性ミオチューブラーミオパチーに伴う重度肝障害の病態メカニズム
3. 学会等名 第101回 日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 白石裕士, Lai Shaohong, Sebastian Wulan, Wang Hongxia, 清水誠之, 花田礼子, 花田俊勝
2. 発表標題 NMD(nonsense-mediated mRNA decay pathway) の異常は早期老化を誘導する
3. 学会等名 第101回 日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Carrasco ME, Umeda R, Teranishi H, Shan M, Phurpa, Apridita Sebastian W, Lai S, Shimizu N, Shiraishi H, Shikano K, Hikida T, Hanada T, Ohta K, and Hanada R
2. 発表標題 Behavioral and neurological effects of Vrk1 deficiency in zebrafish
3. 学会等名 第101回 日本生理学会大会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 清水誠之, 白石裕士, 井上真紀, 清田今日子, 井原健二, 花田俊勝
2. 発表標題 ゼブラフィッシュユイメージングを用いたX連鎖性ミオチューブラーミオパチーに合併する重度肝障害の病態機構解明
3. 学会等名 第13回 癌・炎症と抗酸化研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 白石 裕士, Lai Shaohong, Sebastian Wulan, Wang Honxia, 清水 誠之, 花田 礼子, 花田 俊勝
2. 発表標題 ナンセンス変異依存mRNA分解機構の制御破綻が早期老化を誘導する
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水 誠之, 白石 裕士, 井上 真紀, 清田 今日子, 井原 健二, 花田 俊勝
2. 発表標題 X連鎖性ミオチューブラーミオパチーに伴う重度肝障害の分子メカニズムの解明
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮崎 周也, 池内 真代, 竹野 貴志, 清田 今日子, Lai Shaohong, 清水 誠之, 白石 裕士, 花田 俊勝
2. 発表標題 ゼブラフィッシュモデルでみるSLOS脳病変のin vivo解析
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清田 今日子, 白石 裕士, 清水 誠之, 井上 真紀, 井原 健二, 花田 俊勝
2. 発表標題 新規PIK3CD変異によるSLE発症のメカニズムの解析
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池内 真代, 清田 今日子, セバスチャン ウラン, 井上 真紀, 井原 健二, 花田 俊勝
2. 発表標題 遺伝性遠位尿細管性アシドーシスにおける難聴発症のメカニズム解明と創薬基盤の創出
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 宮崎 周也、池内 真代、竹野 貴志、清田 今日子、Lai Shaohong、清水 誠之、白石 裕士、花田 俊勝
2. 発表標題 ゼブラフィッシュdhcr7欠損モデルから見るSLOS病態
3. 学会等名 令和5年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鹿野健史郎, 森崎郁子, 比嘉涼子, 吉村充弘三, 八尋貴樹, 花田俊勝, 中村和弘, 上田陽一, 花田礼子
2. 発表標題 エネルギー代謝調節機構におけるNPGL/NPGMシステムの役割の解明
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鹿野健史郎, 森崎郁子, 比嘉涼子, 吉村充弘, 八尋貴樹, 花田俊勝, 中村和弘, 上田陽一, 花田礼子
2. 発表標題 「痩せ」を示すNPGL/NPGM遺伝子改変マウスの生理機能解析
3. 学会等名 第30回西日本肥満研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mayo Ikeuchi, Kyoko Kiyota, Shuya Miyazaki, Takashi Takeno, Wulan Apridita Sebastian, Masanori Inoue, Nobuyuki Shimizu, Hiroshi Shiraishi, Kenji Ihara, and Toshikatsu Hanada
2. 発表標題 Elucidation of the mechanism of hearing loss associated with distal tubular acidosis
3. 学会等名 Asian conference on fish models for diseases (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名	Wulan Apridita Sebastian, Hiroshi Shiraishi, Nobuyuki Shimizu, Ryohei Umeda, Shaohong Lai, Mayo Ikeuchi, Ikuko Morisaki, Shinji Yano, Akihiko Yoshimura, Reiko Hanada and Toshikatsu Hanada.
2. 発表標題	Dynamic Duo: Ankle2 and Vrk1 coordination in maintaining neurogenesis in zebrafish
3. 学会等名	Asian conference on fish models for diseases (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	清水 誠之, 白石 裕士, 井上 真紀, 清田 今日子, 井原 健二, 花田 俊勝
2. 発表標題	X連鎖性ミオチューブラーミオパチー (XLMTM) に合併する肝紫斑病の分子病態機構の解明
3. 学会等名	第95回日本生化学会大会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Sebastian Wulan A., Shiraishi Hiroshi, Shimizu Nobuyuki, Hanada Reiko, Hanada Toshikatsu
2. 発表標題	ankle2 deficiency-associated microcephaly and spermatogenesis defect in zebrafish are partially restored by heterozygous deletion of vrk1
3. 学会等名	第95回日本生化学会大会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Lai Shaohong, Shiraishi Hiroshi, Shimizu Nobuyuki, Sebastian Wulan, Hanada Toshikatsu
2. 発表標題	smg9 deficiency in zebrafish causes an aging phenotype
3. 学会等名	第95回日本生化学会大会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 清水誠之・白石裕士・井上真紀・井原健二・花田俊勝
2. 発表標題 X連鎖性ミオチューブラーミオパチーに伴う肝紫斑病の病態機構
3. 学会等名 令和4年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Lai Shaohong, Hiroshi Shiraishi, Nobuyuki Shimizu, Wulan Apridita Sebastian, Reiko Hanada, Toshikatsu Hanada
2. 発表標題 Analysis of smg9-deficient Zebrafish
3. 学会等名 令和4年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Wulan Apridita Sebastian, Hiroshi Shiraishi, Nobuyuki Shimizu, Reiko Hanada, Toshikatsu Hanada.
2. 発表標題 ankle2 deficiency in zebrafish causes impaired brain development
3. 学会等名 令和4年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 花田俊勝
2. 発表標題 RNA代謝関連分子の機能異常により発症する先天性神経変性疾患の分子機構
3. 学会等名 第33回日本神経免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Toshikatsu Hanada
2. 発表標題 Rare disease biology
3. 学会等名 1st Joint symposium & Workshop: Universitas AIRLANGGA and OITA University (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shaohong Lai, Hiroshi Shiraishi, Wulan Sebastian, Nobuyuki Shimizu, Ryouhei Umeda, Reiko Hanada, Toshikatsu Hanada
2. 発表標題 Analysis of smg9-deficient Zebrafish
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 漆畑博太郎・八塚洋之・井上真紀・清水誠之・白石裕士・花田俊勝
2. 発表標題 ゼブラフィッシュを用いた橋小脳低形成1C型疾患モデルの構築
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清田今日子・白石裕士・清水誠之・井上真之・井原健二・花田俊勝
2. 発表標題 新規PIK3CD変異によるSLE発症のメカニズムの解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Wulan Sebastian, Hiroshi Shiraishi, Nobuyuki Shimizu, Reiko Hanada, Toshikatsu Hanada
2. 発表標題 ankle2 deficiency in zebrafish causes impaired brain development
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森崎郁子・白石裕士・藤浪弘行・荒井勇二・小林隆志・花田礼子・花田俊勝
2. 発表標題 CLP1 p.R140Hの変異は病的なチロシンtRNA前駆体断片の蓄積を誘導する
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sebastian W.A, Shiraishi H, Shimizu N, Umeda R, Hanada R, Hanada T.
2. 発表標題 Targeted deletion of ankle2 results brain and testes defect in zebrafish
3. 学会等名 43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八塚洋之・白石裕士・清水誠之・石谷太・木許賢一・久保田敏昭・花田俊勝
2. 発表標題 RNAエキソソームの機能破綻による疾患発症の分子機構解明
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大分大学医学部細胞生物学講座
<https://seika1.wp.med.oita-u.ac.jp/>

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)	
研究分担者	西田 欣広 (Nishida Yoshihiro) (10336274)	大分大学・医学部・准教授 (17501)	
研究分担者	疋田 貴俊 (Hikida Takatoshi) (70421378)	大阪大学・蛋白質研究所・教授 (14401)	
研究分担者	井原 健二 (Ihara Kenji) (80294932)	大分大学・医学部・教授 (17501)	
研究分担者	白石 裕士 (Shiraishi Hiroshi) (80452837)	大分大学・医学部・准教授 (17501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
オーストリア	Institute of Molecular Biotechnology			
カナダ	University of British Columbia			
インドネシア	Airlangga University			