

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590323

研究課題名(和文) 脂肪細胞分化の新たな制御因子・PDZRN3の機能解析と糖尿病治療への応用

研究課題名(英文) Study on the functions of PDZRN3, a novel regulator of adipogenesis, for the development of therapy for diabetes

研究代表者

本田 健 (HONDA, Takeshi)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：30457311

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：PDZRN3は我々が見出した新たな分化制御因子であり、間葉系前駆細胞の筋分化には促進的に、骨分化には抑制的に働く。今回、PDZRN3はSTAT5bの発現抑制を介して脂肪細胞分化を負に制御することを明らかにした。また、PDZRN3欠損マウスを陰性対照として野生型マウス胎児組織からPDZRN3の結合蛋白質を抽出し、ショットガン質量分析による網羅的解析にてそれら結合蛋白質を同定することに成功した。

研究成果の概要(英文)：PDZRN3 is a novel regulator of mesenchymal progenitor cell differentiation. We previously demonstrated that PDZRN3 is essential for the differentiation of myoblasts into myotubes, whereas it suppresses the differentiation of osteoblasts. In this study, we clarified that PDZRN3 plays a pivotal role in adipocyte differentiation as a negative regulator. In 3T3-L1 cells, PDZRN3 suppressed the expression of STAT5b in a subtype-specific manner. STAT5b is a critical transcription factor for adipocyte differentiation. Furthermore, we extracted the proteins co-precipitated with PDZRN3 from the mouse embryonic tissues, and identified several candidates of a PDZRN3-interacting protein by mass spectrometry-based shotgun proteomic analysis.

研究分野：薬理学

キーワード：脂肪細胞分化 PDZRN3 STAT5 3T3L1

### 1. 研究開始当初の背景

世界的に社会問題となっている II 型糖尿病や動脈硬化症などいわゆる生活習慣病の発症には、肥満が重大な危険因子となっている。近年、その分子病態解析が進み、脂肪組織における異常が様々な疾患と深く関わっていることが明らかとなってきている。脂肪組織を構成する白色脂肪細胞は前駆脂肪細胞から分化すると、様々なアディポサイトカインを分泌する。アディポサイトカインには、抗糖尿病・抗動脈硬化作用を持つアディポネクチンや摂食抑制作用を持つレプチンなど“善玉”サイトカインが含まれる。一方、脂肪細胞が肥大化すると、一転してインスリン抵抗性を引き起こす TNF $\alpha$  や動脈硬化に繋がる PAI-I などの“悪玉”サイトカインを分泌するようになる。従って、肥満や糖尿病などの生活習慣病に対する、より洗練された予防や治療法の開発には、脂肪組織の形成過程を制御する分子機構の解明が重要である。

我々はこれまで間葉系細胞分化における制御機構を解析しており、特に間葉系幹細胞に多く発現する PDZRN3 蛋白質に焦点を当てて研究を展開してきた。PDZRN3 は当研究室でクローニングしてきた遺伝子で、ユビキチン付加活性を有する RING フィンガードドメインと、蛋白質間相互作用に関わる PDZ ドメインを併せ持ち、標的蛋白質に結合してユビキチン化する E3 ユビキチンリガーゼに属する。当研究室による解析から、PDZRN3 は特に骨格筋や心臓に発現が多く、マウスでは最も発現量の高い胎児期から加齢と共に減少していくことが分かっている<sup>1</sup>。また、筋組織に含まれる筋前駆細胞（筋衛星細胞）を株化した C2C12 細胞をはじめ、間葉系の未分化細胞株やマウス骨髄より単離した間葉系幹細胞に PDZRN3 が高発現していることが判明したことから、PDZRN3 が間葉系未分化細胞の分化制御に何らかの役割を持つのではないかという着想を得るに至った。これまで我々は PDZRN3 の機能解析を先駆的に手がけており、「PDZRN3 は間葉系幹細胞の筋分化に必須である一方、骨分化では抑制的に働く」ことを明らかにしてきた<sup>1,2</sup>。さらに我々は、マウス前駆脂肪細胞株 3T3L1 を用いて、PDZRN3 の機能解析を脂肪分化へと展開することを考えた。そこで RNA 干渉により PDZRN3 の発現を抑制した脂肪前駆細胞を用意し、これを分化させる系を立ち上げた。予備的に解析した結果、対照と比較して PDZRN3 発現抑制細胞では脂肪滴の蓄積が多くなることが分かり、脂肪細胞分化制御に PDZRN3 が関与する可能性が見出され、本研究を着想するに至った。

### 2. 研究の目的

PDZRN3 は当研究室にてクローニングした E3 ユビキチンリガーゼであり、マウス胎児期の間葉系組織や間葉系幹細胞に多く発現する蛋白質である。本研究では、PDZRN3

が脂肪細胞分化の新たな制御因子として働くことを証明していく。特に分化制御に関わる PDZRN3 結合蛋白質を探し出し、PDZRN3 による脂肪細胞分化の新たな制御メカニズムを解明する。それを PDZRN3 の機能を制御する手段の足がかりとし、肥満、糖尿病など生活習慣病に対する新たな薬理的治療法の開発に向けた分子基盤を確立する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 脂肪細胞分化過程における各種シグナル分子、分化マーカーの解析

マウス前駆脂肪細胞株 3T3-L1 の脂肪細胞への分化は、細胞がコンフルエントに達してからさらに二日培養した後、分化培地（メチルキサンチン、デキサメタゾン、インスリン；MDI）を含む培地へ置換することで開始した。分化刺激後、任意の時間でサンプリングを行い、その後の解析に用いた。細胞を可溶化バッファーで回収し、免疫沈降やウェスタンブロットに用いた。mRNA 発現解析は、細胞から total RNA を抽出して RT-PCR により行った。脂肪細胞分化度の指標として、トリグリセリド含有量測定および Oil-Red 染色剤による脂肪染色を行った。PDZRN3 の発現抑制は、PDZRN3 に対する shRNA を、アデノウィルスベクターを用いて細胞に発現させることで行った。shRNA 配列のスクランブル配列をコードしたウィルスによる感染細胞を陰性対照とした。

#### (2) PDZRN3 結合蛋白質の同定

まず PDZRN3 を細胞および組織から抽出するための抗体を、PDZRN3 の N 末端領域、中間領域、C 末端領域を標的に作製した。精製した抗体は CNBr 基含有ビーズに化学架橋し、抗体ビーズとして免疫沈降に使用した。また、PDZRN3 とその結合蛋白質間の相互作用が弱い、もしくは相手蛋白質が膜蛋白質等で可溶化した際に結合に影響が出る場合を想定して、化学架橋法を組み合わせた免疫沈降を行った。化学架橋にはアミノ基反応性と光反応性の官能基を持ち、細胞内透過の可能な架橋剤を用いた。これを 3T3L1 細胞に作用させた後、細胞可溶化バッファーにて細胞を溶解し、免疫沈降を行った。別法として PDZRN3 の抽出源にマウス胎子の体幹組織を用いた。胎子の頭部、四肢、内臓を除去し、ポリトロンにてホモジナイズした。その遠心清をライセートとして免疫沈降に使用した。PDZRN3 抗体による共免疫沈降蛋白質群を SDS-PAGE で分離し、CBB 染色による陰性対照とのバンドパターン比較から、PDZRN3 に特異的な共沈蛋白質を選別し、相当するバンドを切り出した後、トリプシンによりゲル内消化し、ペプチド断片を得た。これを島津 MALDI-TOF-MS/MS を用いて質量分析を行った。得られたペプチドの質量データを MASCOT 検索システムで解析し、標的蛋白質を同定した。また、共沈蛋白質群を網羅的かつ定量的に検出する iTRAQ 標識シ

ヨットガン質量分析を実施した。

(3) 統計処理

データは平均値 ± 標準誤差で表示し、多重比較検定では one-way ANOVA 解析後に事後比較解析を行った。2 グループ間の検定では、two-tailed unpaired Student's *t* test を用いた。P 値が 0.05 未満の場合を統計学上有意な差があると判定した (\**P*<0.05, \*\**P*<0.01, \*\*\**P*<0.001)。

4. 研究成果

前駆脂肪細胞株 3T3L1 は脂肪分化が進むに従って、脂肪の蓄積が起こる。Fig. A-C は細胞質内の油滴を Oil-Red 染色で検出した画像および脂肪検出キットを用いてトリグリセリド産生量を測定した結果を示しており、これらを脂肪細胞分化の指標とした。PDZRN3 の脂肪細胞分化における役割を調べるために、まず分化過程における PDZRN3 の発現挙動を解析した。分化により誘導される転写因子 PPAR および C/EBP、また分化マーカーである脂肪結合蛋白質 aP2 の発現量は分化に伴い増加する一方 (Fig. 1D) PDZRN3 については、分化後 1 日目に一次的な増加が見られたが、統計学的に有意ではなく、それ以降は蛋白質および mRNA レベルのいずれにおいても発現量の減少が見られた (Fig. 1E, F)。

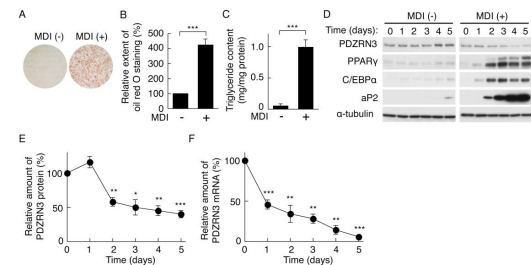


Fig. 1 3T3-L1 細胞の脂肪細胞分化とその過程における PDZRN3 の発現挙動

次に、PDZRN3 発現を抑制した 3T3-L1 細胞を用いて脂肪細胞分化に与える効果を調べた。まず PDZRN3 発現抑制用アデノウイルス・ベクター 2 種 (KD-1 および KD-2) を感染させ、PDZRN3 の発現抑制を確認した (Fig. 2A)。分化させた細胞の Oil red 染色およびトリグリセリド量を測定した結果、陰性対象細胞に比べて、PDZRN3 発現抑制細胞では、Oil red 染色度およびトリグリセリド量のいずれにおいても有意な増加が認められ (Fig. 2B, C) PDZRN3 の発現抑制は脂肪生成を増強させることが明らかとなった。

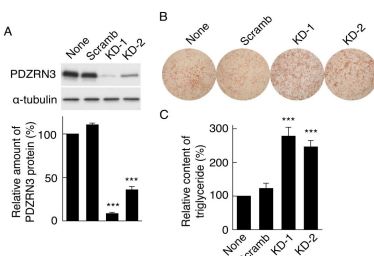


Fig.2 PDZRN3 発現抑制による脂肪細胞分化の促進効果

同条件での分化過程において、C/EBP および aP2、またそれらを上流で制御する PPAR の発現量を調べた。その結果、コントロール細胞に比べて PDZRN3 発現抑制細胞ではいずれの蛋白質も発現量が増加していた (Fig. 3A-D)。さらに PPAR の発現増加は、mRNA レベルで起きていることが分かった (Fig. 3E)。

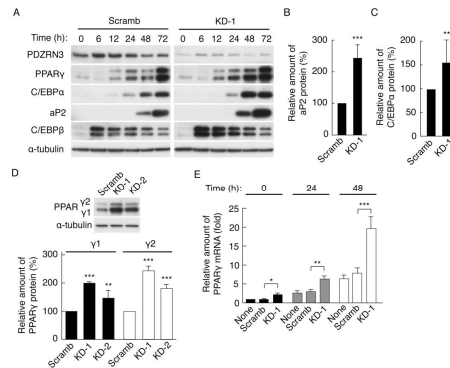


Fig. 3 PDZRN3 発現抑制による分化マーカーおよび転写因子の発現増大効果

以上のような脂肪細胞分化の促進効果が、PDZRN3 の発現抑制に由来することを確認するため、PDZRN3 発現抑制細胞に PDZRN3 の発現量を回復させた系で脂肪分化への影響を解析した。その結果、PDZRN3 発現抑制により増加していた PPAR および aP2 の発現量が元のレベルに戻り、PDZRN3 発現抑制細胞に LacZ をコードしたアデノウイルスを感染させた対照細胞では、そのような効果は見られなかった (Fig. 4A, B)。これらの結果から、PDZRN3 の発現量が脂肪分化に影響することが確認された。しかしながら、3T3-L1 細胞に PDZRN3 を過剰発現させても、分化誘導時における PPAR や aP2 の発現、Oil red 染色やトリグリセリド産生量に影響は見られなかった (Fig. 4C, D, E)。PDZRN3 過剰発現が 3T3-L1 細胞の脂肪分化に影響を与えない理由は不明である。PDZRN3 発現量の減少分を補完すると、分化促進効果がキャンセルされるが、それ以上の増大では効果が無いことから PDZRN3 作用相手の量に規定されることも考えられる。

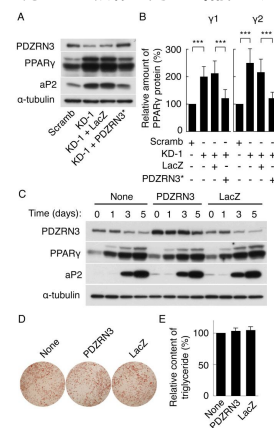


Fig.4 脂肪細胞分化に対する PDZRN3 強制発現の影響

また、過剰発現 PDZRN3 はプロテアソーム阻害剤処理によって分解が抑制されて蛋白質量が增大するが、内因性 PDZRN3 は逆に減少することが分かっている (data not shown)。つまり、過剰の外因性 PDZRN3 と内因性 PDZRN3

では細胞内における管理系統が異なり、両者が同様に働くのかも確認がない。

次に、PDZRN3 発現抑制による PPAR mRNA の発現増加について、その機序を調べた。分化誘導初期には AP-1、C/EBP、KLF、STAT などの転写因子が発現され、これらが PPAR の発現を誘導する。そこで、それらの発現量を調べたところ、C/EBP の蛋白質および mRNA の発現量が PDZRN3 発現抑制細胞で有意に増加していた (Fig. 3A, 5A, 5B)。一方、他の転写因子においては、そのような増大は認められなかった (Fig. 5C-G)。C/EBP は欠損させても PPAR の発現に影響しないという報告もあり、脂肪分化のマスターレギュレーターではないが<sup>3</sup>、3T3L1 細胞に過剰発現するだけで分化が誘導されることから<sup>4</sup>、分化の必須因子でないものの重要な促進因子である。本研究では PDZRN3 発現抑制により C/EBP の発現量が増加し、その下流の PPAR の発現増大に繋がり、結果的に脂肪分化亢進が起きていることが示唆された。

次に我々は、C/EBP の発現量を調節するさらに上流の制御因子として STAT5 に着目した。STAT5 は脂肪分化に重要な転写因子として知られている。分化初期において、その発現は誘導されないが、チロシンリン酸化を受けて転写活性が亢進することが知られている。3T3L1 細胞において、STAT5 の過剰発現では脂肪細胞への分化は誘導されないが、恒常的活性化 STAT5 を発現すると脂肪分化が誘導されることも分かっており、分化初期における STAT5 の活性化が分化に重要であることが示されている<sup>4,5</sup>。

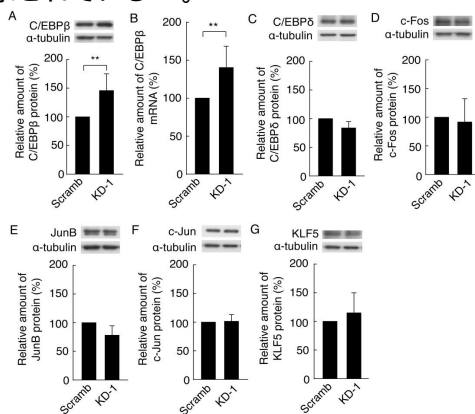


Fig.5 分化誘導初期の転写因子発現に対する PDZRN3 発現抑制の効果

また、STAT5 には A と B のサブタイプがあり、両者はアミノ酸配列相同性 90% 以上で非常に似ているが、3T3L1 細胞においては、STAT5A 欠損で脂肪分化は完全に抑制されるのに対し、STAT5B では分化抑制は部分的であるなどの違いがある<sup>6,7</sup>。両者の発現レベルを調べたところ、PDZRN3 発現抑制細胞では、STAT5b の蛋白質および mRNA 発現に有意な増加が見られ、STAT5a ではそのような効果は見られなかった (Fig. 6A, B, C)。次に STAT5a および STAT5b について、各々の抗体で免沈してリン

酸化チロシン抗体で検出することにより、リン酸化 (活性化) レベルを解析した。その結果、STAT5a および STAT5b いずれにおいても分化誘導後 3 時間でリン酸化のピークが見られた。STAT5b では陰性対照細胞に比べて PDZRN3 発現抑制細胞ではリン酸化レベルが増大しており、これは STAT5b 発現レベルの増大に起因していた (Fig. 6D, E)。すなわち、PDZRN3 発現抑制によって STAT5b は発現が亢進され、さらに MDI 刺激によってそれらは活性化 STAT5b の量が対照細胞と比べて増えることになり、STAT5 シグナルが増強することが考えられた。一方、STAT5a では発現亢進効果は見られず、リン酸化レベルの増大も見られなかった。以上の結果から、PDZRN3 を抑制することによって、STAT5b の転写レベルが増大し、そのシグナル強化によって下流の PPAR 発現が促進され、最終的に脂肪細胞分化が亢進することが示唆された。

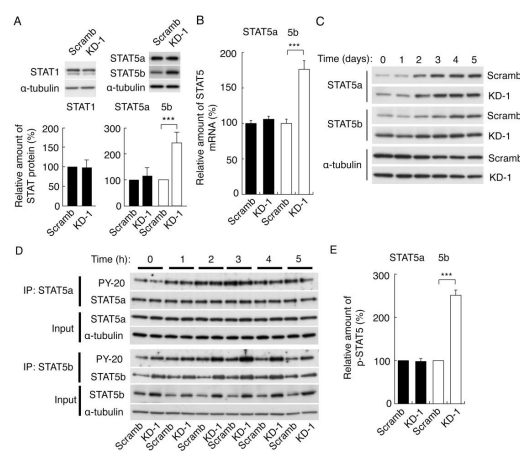
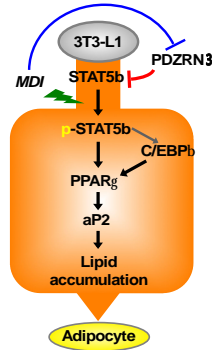


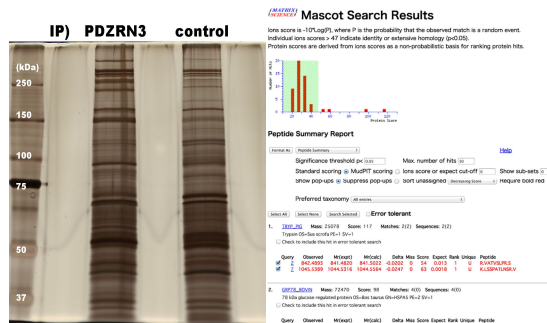
Fig. 6 STAT5 の発現量および活性化に対する PDZRN3 発現抑制の効果

以上の結果から、本来 PDZRN3 は何らかの機序で STAT5b の転写レベルを抑制しており、結果的に脂肪細胞分化が促進されないよう制御しているのではないかと考えられる。また、PPAR は STAT5 の直接的な標的遺伝子だが、C/EBP も STAT5 により発現制御を受けることが示唆されており、PDZRN3 発現抑制で増大する PPAR は、STAT5 および C/EBP の両者から誘導されている可能性が高い。3T3-L1 細胞の分化過程で見られる PDZRN3 のダウンレギュレーションは、分化を促進させる、といった合目的な制御機構によるものなのかもしれない (Fig. 7)。PDZRN3 がどのようにして STAT5 の発現制御を行っているのか詳細は不明だが、その制御が STAT5b に限局されることは興味深い。特に制御性 T 細胞における分野で研究が進んでいるが、STAT5a および STAT5b は構造及び機能が極めて似ているものの、完全には重複しておらず、組織によっても発現量が異なる<sup>8</sup>。その STAT5a/b に対する異なる制御機構に PDZRN3 が関与することが推測される。

**Fig 7. 3T3-L1 細胞の脂肪細胞分化における PDZRN3 の分化制御機構**



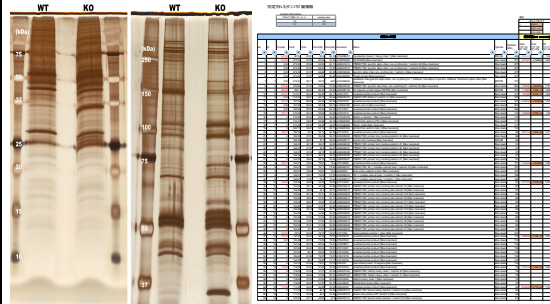
PDZRN3 による分化制御の分子機構を知る上で PDZRN3 の作用相手分子の同定は極めて重要である。そこで、3T3L1 細胞から免疫沈降法で PDZRN3 を抽出し、質量分析にて PDZRN3 結合蛋白質の同定を試みた。Figure 8 の左図は抗 PDZRN3 抗体および陰性対照のマウス IgG を用いた免沈サンプルを SDS-PAGE で分離し、銀染色した結果である。PDZRN3 抗体にのみ現れるバンドが PDZRN3 結合蛋白質である可能性が高く、その蛋白質を MALDI-TOF-MS/MS で同定し、GRP78 を候補蛋白質として見出したが (Figure 8 右図)、GRP78 抗体を用いた解析から、PDZRN3 の生理的な相互作用相手ではない可能性を否定できなかった。



**Fig 8. PDZRN3 共沈蛋白質群の泳動パターンと質量分析結果 (GRP78)**

PDZRN3 の過剰発現によって目的蛋白質の同定効率を向上させることは常套手段だが、先述したように過剰発現した PDZRN3 が内因性 PDZRN3 と同じように機能するか疑問が残る状況であったため、PDZRN3 をより多く発現して大量に入手できる組織を発現分布解析で調べ (data not shown)、マウス胎児の体幹組織を用いることにした。純粋な脂肪組織ではないが、まず PDZRN3 の作用相手を見つけることを優先した。また、これまで陰性対照に IgG 蛋白質を用いていたが、PDZRN3 抗体および IgG 成分から持ち込まれる微量の異なる不純物がノイズとなっていたため、PDZRN3 ノックアウトマウス由来組織を陰性対照にして PDZRN3 抗体のみを用い、ノイズを排除した系を構築した。Figure 9 左図はその免沈サンプル電気泳動パターンである。これまでの結果から、PDZRN3 の相互作用相手はかなり微量で、従来法では検出が困難であることが予想されたため、泳動はせず共沈蛋白質群を網羅的かつ定量的に検出する iTRAQ 標識ショットガン質量分析法を実施した。その結果、従来法では見えて来なかった PDZRN3 結合候補蛋白質が十数種同定された (Figure 9 右図、

データ量が膨大なため詳細は割愛する。) PDZRN3 はタンパク質間相互作用に関わる PDZ ドメインや PDZ ドメイン結合モチーフを併せ持っている。興味深いことに、検出された PDZRN3 相互作用相手候補の蛋白質の中には、PDZ ドメインや PDZ 結合モチーフを持つものがあり、PDZRN3 と相互作用する可能性があった。また、我々の過去の研究から PDZRN3 は Wnt シグナル経路を制御する因子として働くことが分かっているが、その候補蛋白質も Wnt シグナル制御因子としての可能性を示す報告が既に出ており、PDZRN3 との機能的な繋がりから、大変興味深い蛋白質を同定することができた。



**Fig 9. マウス胎児体幹組織を用いた PDZRN3 抗体による免疫沈降蛋白質群の SDS-PAGE と沈降蛋白質群の網羅的質量分析結果**

現在、候補蛋白質を細胞に発現させ、PDZRN3 との相互作用を免疫沈降にて確認すると共に、それらの蛋白質が前駆脂肪細胞株 3T3L1 をはじめ、PDZRN3 が高発現する間葉系幹細胞での発現状況を解析している。その後、それら蛋白質の STAT5 をはじめとするシグナルへの関与を解析し、分化における役割を明確にする。また、PDZRN3 との相互作用部位をミミックするデコイペプチド等を用いて、PDZRN3 の相手分子への作用を制御し、分化をコントロールできるか検討していく。

<引用文献>

[1] J Cell Sci 119 (2006) 5106-5113.  
 [2] Mol Biol Cell 21 (2010) 3269-3277.  
 [3] EMBO J., 16 (1997) 7432-43  
 [4] J Mol Endocrinol 38 (2007) 19-34  
 [5] Environ Health Prev Med 16(2011)247-52  
 [6] Endocrinology 152 (2011) 181-92.  
 [7] Stem Cells Dev., 21 (2012) 465-75.  
 [8] Front Immunol. 234 (2012) doi: 10.3389/fimmu.2012.00234.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

1 Shindo Y, Yoshimura K, Kuramasu A, Watanabe Y, Ito H, Kondo T, Oga A, Ito H, Yoshino S, Hazama S, Tamada K, Yagita H, Oka M. Combination immunotherapy with 4-1BB activation and PD-1 blockade enhances antitumor efficacy in a mouse model of subcutaneous tumor. Anticancer

Res., 査読有, 35,129-36, 2015.

<sup>2</sup> Sakai H, Ikeda Y, Honda T, Tanaka Y, Shiraishi K, Inui M. A cell-penetrating phospholamban-specific RNA aptamer enhances Ca<sup>2+</sup> transients and contractile function in cardiomyocytes. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 査読有, 20, 177-185, 2014.

<sup>3</sup> Watanabe Y, Yoshimura K, Yoshikawa K, Tsunedomi R, Shindo Y, Matsukuma S, Maeda N, Kanekiyo S, Suzuki N, Kuramasu A, Sonoda K, Tamada K, Kobayashi S, Saya H, Hazama S, Oka M. A stem cell medium containing neural stimulating factor induces a pancreatic cancer stem-like cell-enriched population. *Int. J. Oncol.*, 査読有, 45, 1857-66, 2014.

<sup>4</sup> Maeda N, Yoshimura K, Yamamoto S, Kuramasu A, Inoue M, Suzuki N, Watanabe Y, Maeda Y, Kamei R, Tsunedomi R, Shindo Y, Inui M, Tamada K, Yoshino S, Hazama S, Oka M. Expression of B7-H3, a potential factor of tumor immune evasion in combination with the number of regulatory t cells, affects against recurrence-free survival in breast cancer patients. *Ann. Surg. Oncol.*, 査読有, DOI 10.1245/s10434-014-3564-2, 2014.

<sup>5</sup> Honda T, Ishii A, Inui M. Regulation of adipocyte differentiation of 3T3-L1 cells by PDZRN3. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 査読有, 304, 1091-1097, 2013.

<sup>6</sup> Heart failure-inducible gene therapy targeting protein phosphatase 1 prevents progressive left ventricular remodeling., Miyazaki Y1, Ikeda Y, Shiraishi K, Fujimoto SN, Aoyama H, Yoshimura K, Inui M, Hoshijima M, Kasahara H, Aoki H, Matsuzaki M. *Plos One*, 査読有, 7, e35875, 2012.

<sup>7</sup> So M, Kotake T, Matsuura K, Inui M, Kamimura A. Concise synthesis of 2-benzazepine derivatives and their biological activity. *J. Org. Chem.*, 査読有, 77, 4017-4028, 2012.

<sup>8</sup> Shintani-Ishida K, Inui M, and Yoshida K. Ischemia-reperfusion induces myocardial infarction through mitochondrial Ca<sup>2+</sup> overload. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 査読有, 53, 233-239, 2012.

〔学会発表〕(計 9 件)

Takeshi Honda, Narumi Nakada, Ryoto Nagai, Makoto Inui, Regulation of myogenic differentiation of myoblast by PDZRN3 protein, 第 88 回日本薬理学会年会、2015 年 3 月 18 日～20 日、名古屋国際会議場 (名古屋市)

本田健、仲田成美、永井涼人、乾 誠, 筋芽細胞株の分化制御における PDZRN3 蛋白質の役割, 第 67 回日本薬理学会西南部会、2014

年 11 月 16 日、産業医科大学 (北九州市)

Takeshi Honda, Narumi Nakada, Ryoto Nagai, Makoto Inui, Regulation of myogenic differentiation by PDZRN3 protein through Wnt signaling, 第 87 回日本薬理学会年会、2014 年 3 月 19 日～21 日、仙台国際センター (仙台市)

本田健、乾誠, 脂肪細胞分化の新たな制御機構、第 7 回研究推進体「ストレス」公開フォーラム、2013 年 12 月 2 日、山口大学医学部 (山口県宇部市)

本田健、仲田成美、永井涼人、乾 誠, 筋芽細胞の筋分化における PDZRN3 蛋白質の役割, 第 66 回日本薬理学会西南部会、2013 年 11 月 16 日、福岡大学薬学部 (福岡市)

本田健, 間葉系前駆細胞分化における PDZRN3 タンパク質の役割、第 37 回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム、2013 年 9 月 26 日～28 日、雲仙新湯ホテル (長崎県雲仙市)

Takeshi Honda, Ishii Aiko, Makoto Inui, Regulation of adipocyte differentiation by PDZRN3 protein through STAT5b, 第 86 回日本薬理学会年会、2013 年 3 月 21 日～23 日、福岡国際会議場 (福岡市)

本田健, 間葉系幹細胞分化におけるタンパク質分解関連因子の役割、山口大学研究推進体「ストレス」成果報告シンポジウム、2013 年 2 月 8 日、山口大学医学部 (山口県宇部市)

本田 健、石井 愛子、乾 誠, STAT5B を介した PDZRN3 の脂肪細胞分化制御, 第 65 回日本薬理学会西南部会、2012 年 11 月 23 日、熊本大学薬学部 (熊本市)

〔図書〕(計 1 件)

Bioorganic and Biocatalytic Reactions: Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis, Second Edition, Miyazaki M, Nagata MP, Honda T, and Yamaguchi H, (Edited by Wirth T), 査読有, Wiley-VCH, p289-371, 2013

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

本田 健 (HONDA, Takeshi)

山口大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号: 30457311

### (2) 研究分担者

乾 誠 (INUI, Makoto)

山口大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号: 70223237

### (3) 連携研究者

倉増 敦朗 (KURAMASU, Atsuo)

山口大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号: 90302091