

令和 3 年 5 月 21 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08464

研究課題名(和文) 脂肪機能制御とがん抑制能におけるミトコンドリア共役因子DPYSL4の役割

研究課題名(英文) Mitochondrial associated molecule DPYSL4 regulates adipose function and tumor suppressor

研究代表者

永野 秀和 (Nagano, Hidekazu)

千葉大学・大学院医学研究院・特任講師

研究者番号：60788876

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：樹立したCRISPR/Cas9によるDPYSL4ノックダウン脂肪細胞作製の系を用いて、前駆脂肪細胞から脂肪細胞分化誘導時の遺伝子発現の変化や含有脂肪適量の計測による脂肪分化の変化を観察することでDPYSL4が脂肪機能制御に与える影響を調べることができた。これまでin vitroで捉えてきた酸素消費、細胞内代謝変化、抗腫瘍効果をin vivoへ拡大して、DPYSL4のストレートノックアウトマウスを作成することができた。DPYSL4のイントロン2とイントロン3にloxP配列を挿入するためのターゲットベクターを作成し、BL6系マウスES細胞からノックアウトマウスを作成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝子の網羅的発現解析から同定したDPYSL4は、がん細胞と脂肪細胞に共通して認められる。この分子は、エネルギーの産生工場であるミトコンドリアの「呼吸鎖超複合体」と呼ばれる構造に働きかけることで、細胞のエネルギー・代謝調節作用を発揮したり、脂肪細胞の機能を制御する。また、細胞増殖に対して抑制的に働くことから、生活習慣病とがんに関わる重要な分子であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Dihydropyrimidinase-like 4 (DPYSL4) has been identified a p53-inducible regulator of energy metabolism using RNA sequencing in both cancer cells and adipocytes. DPYSL4 was localized in the mitochondria in response to DNA damage or hypoxia. Mitochondria was subjected to 2-D BN/SDS-PAGE followed by immunoblotting. DPYSL4 was detected in the same vertical position as complexes I, III and IV. The knockdown of p53 or DPYSL4 by the CRISPR/Cas9 showed reduction in oxygen consumption rate (OCR) using flux analyzer in preadipocytes. A reduction of matrigel invasion correlates with OCR change in cancer cells. Additionally, immunohistology of adipose tissues demonstrated that p53 was upregulated in obese patients. This is concomitant with high expression of DPYSL4 mRNA in adipose of obese patients. Taken together, these data indicate that DPYSL4 has a tumor suppressor function associated with OXPHOS regulation and may be concerned with pathogenesis of cancer and obesity regulated under p53.

研究分野：代謝及び内分泌学

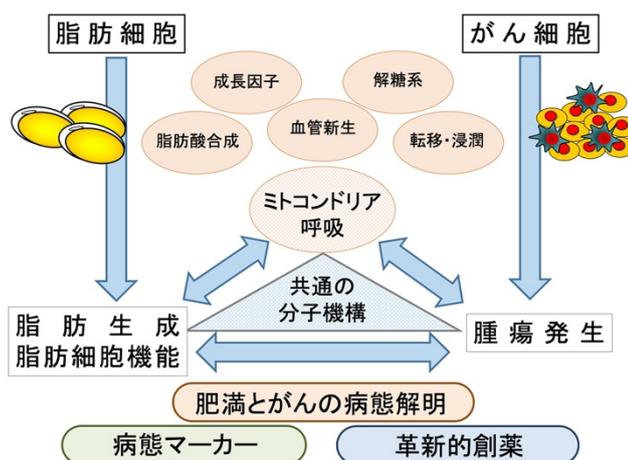
キーワード：ミトコンドリア 脂肪細胞 細胞内代謝 酸化的リン酸化

## 1. 研究開始当初の背景

エネルギー摂取過剰や活動低下などの生活習慣の変化が原因の一つと考えられている肥満や2型糖尿病などの代謝疾患は、脳血管障害や心血管疾患など引き起こすために社会的に問題となっている。日本人の糖尿病の死因の割合は、1991年以降心血管疾患が減少する一方で、悪性新生物(がん)が増加する傾向にある。肥満・糖尿病では、特に大腸がん・腎臓がん・肝臓がんなどのリスクが高まることが明らかにされており、様々なトランスレーショナルリサーチからその関連性の根拠となるメカニズムが報告されている。

多くのがんや代謝疾患では解糖系、グルタミン代謝、脂質合成系の亢進が認められ、がんの病態や悪性度に深く関わることから、腫瘍形成と脂肪生成には共通の分子機構が存在すると考えられている(図1)。その両者を結びつけるオルガネラとして、ミトコンドリアの存在が注目されている。ミトコンドリアには、IからVまでの呼吸鎖複合体が存在する。それらが重合し、超複合体と呼ばれる高次構造を形成することによって、電子伝達系と酸化リン酸化を起こし、エネルギー供給すなわちATP産生を行う。一方、ミトコンドリアはエネルギー供給だけでなく、TCAサイクルを通じて、脂肪酸合成など細胞の分化や増殖に必要なバイオマスを提供するという側面を持つ。このようなミトコンドリアの多面的な機能が変化することで、細胞内代謝動態に変化を与え、がんやインスリン抵抗性の原因になることが推定されている。

図1 脂肪細胞とがん細胞における細胞内シグナル



## 2. 研究の目的

本研究では、細胞内代謝調節におけるがん抑制遺伝子 p53 に着目し、がんと肥満における共通の分子シグナル経路の中で代謝環境応答変化・細胞内外の代謝制御と細胞増殖・浸潤・腫瘍造成を直接的に結びつけるメカニズムを探索するという新たな切り口からアプローチし、がんと肥満の病態形成に与える影響を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

1. CE-TOFMS を用いたメタボロームによる細胞内代謝産物の網羅的定量解析：キャピラリー電気泳動と質量分析計を組み合わせたメタボローム解析によって、主に解糖系、グルタミン代謝、アミノ酸代謝、TCA サイクルに関わる分子の網羅的定量解析を行った。脂肪細胞やがん細胞を用いて DPYSL4 の強制発現もしくはノックダウン時の細胞内代謝産物量の変化を捉え、DPYSL4 が細胞内代謝のどの段階で作用するのかを観察した。
2. 細胞外フラックスアナライザーによるミトコンドリア機能解析：細胞外フラックスアナライザーは、酸素消費速度と細胞外酸性化速度を測定することで、ATP 産生やミトコンドリアにおける呼吸状態を動的に定量解析をすることができる。しかしながら、この手法だけでは様々な代謝経路の中で具体的にどのような物質が律速となってミトコンドリアの呼吸状態が変化しているのかを同定することができない。この問題を解決するために、メタボロームによる網羅的解析を組み合わせた。
3. ミトコンドリア超分子複合体解析：ミトコンドリア内膜に存在する5つの複合体と DPYSL4 の会合と機能について解析する。DPYSL4 とその変異体を強制発現させたがん細胞からミトコンドリア分画を抽出し、ジギトニンで可溶化したのちに BN-PAGE および SDS-page による電気泳動を行う事で異なる超分子複合体形成を観察した。
4. マウスにおける病態モデルの作成と解析：細胞株で観察される DPYSL4 の役割が実際に生体においてどのようにがんや代謝変化の病態に関わるのかを検討する目的で、マウスを用いた病態モデル解析を行った。

## 4. 研究成果

メタボローム解析からがん細胞において DPYSL4 ノックアウト細胞では、フマル酸・コハク酸の

増加という好氣的回路の抑制を認めるものの解糖系代謝産物への変化はほとんど見られず、ミトコンドリア制御を裏付ける結果が得られた(図2)。この時の、ミトコンドリア呼吸機能をフラックスアナライザーを用いて解析した。DPYSL4 ノックアウト細胞を用いた酸素消費解析から、ノックアウトは野生株に比べて酸素消費の低下を認めた。逆に、DPYSL4 の強制発現で、酸素消費とATP産生の増加を認めた。興味深いことに、DPYSL4 の変異体の導入では、酸素消費やATP産生の増加作用を認めなかった(図3)。これらの結果は、CRISPR/Cas9 によって作成したDPYSL4 ノックアウト脂肪細胞においても同様であった。以上より、メタボローム解析と細胞外フラックスアナライザーを用いた解析からがんと脂肪細胞において、DPYSL4 はミトコンドリアにおいて酸素消費とATP産生作用を持つことが示された。

図2 メタボローム解析

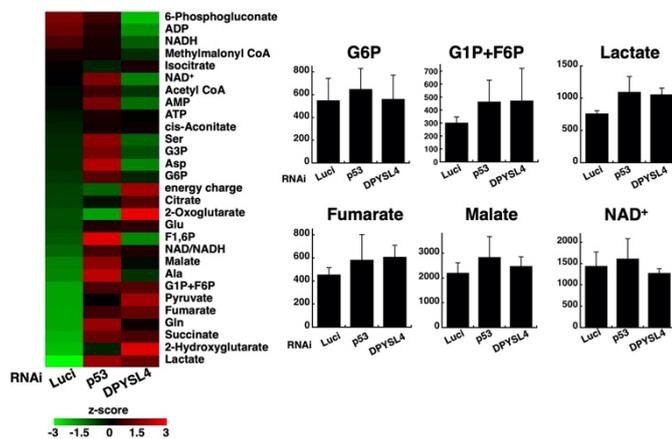
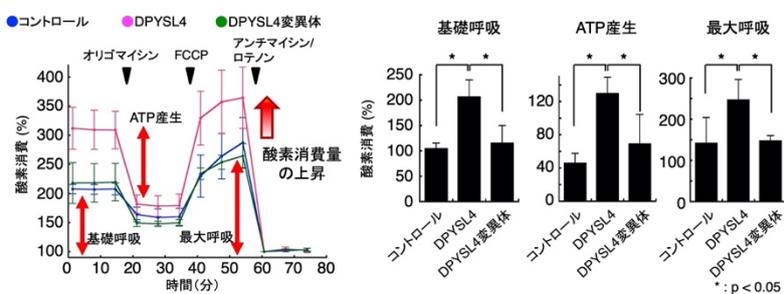


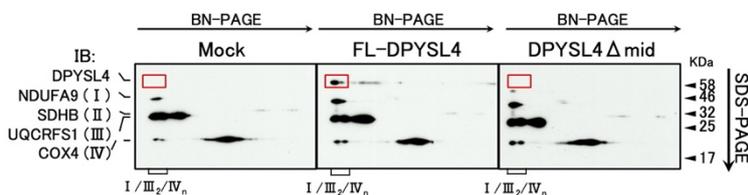
図3 フラックスアナライザーによる酸素消費解析



次に、ミトコンドリアでの会合状態を検討するために、BN/SDS/PAGE による二次元展開とサイズ分画法を融合したミトコンドリア超複合体構成因子の包括的同定を行った。ミトコンドリア超複合体解析の独自ノウハウである生化学的二次元プロファイリングを用いて、DPYSL4 が超複合体(I・III・IV complex)に会合することを初めて明らかにした(図4)。次に、正常細胞である脂肪細胞での内因性 DPYSL4 の発現とミトコンドリア複合体解析を行い、同様に複合体 I/III<sub>2</sub>/IV<sub>n</sub> に存在することを明らかにした。そして、DPYSL4 の変異体はミトコンドリアの超複合体に会合しないことが示され(図4)、酸素消費やATP産生の増加作用を認めないことを反映していた。これらのことから、DPYSL4 はミトコンドリア超複合体に会合することでミトコンドリア機能を制御することが明らかとなった。

マウスにおける病態モデルから、がんの増殖能や転移能を検討した。がん細胞において、DPYSL4

図4 ミトコンドリア超複合体解析



を強制発現させ、NOD/SCID マウスの皮下へ移植し、腫瘍造成能を観察した。その結果、DPYSL4 の存在はコントロールに比べて腫瘍造成能が低下した。また、同様に DPYSL4 を強制発現させたがん細胞を尾静脈注射にて移植し、肺への転移能を検討した。その結果、DPYSL4 の存在はコントロールに比べて、その転移能が低下した(図5)。以上のことから、がん抑制機能を有することが明らかとなった。

最後に、DPYSL4 はがんだけでなく脂肪細胞でも発現し、ミトコンドリア機能を制御することから、肥満病態における DPYSL4 の役割の検討として、ヒト脂肪組織における発現解析を行った。まず、p53 の免疫染色からヒト肥満脂肪組織では、非肥満脂肪組織に比べて p53 陽性細胞率の増加を認めた。次に、DPYSL4、およびマクロファージマーカー(INF $\gamma$ 、MCP1、CD68)の遺伝子発現解析からこれらの遺伝子の高発現を認めた。特に、INF $\gamma$  の発現と肥満度を示す Body Mass Index (BMI) は、DPYSL4 の発現と相関していた。

本研究結果から、がんと肥満を結ぶ新たなミトコンドリア機能制御因子を発見した。DPYSL4 はがん細胞においてミトコンドリアでのエネルギー調節を介したがん形成や細胞増殖に関わる重要な p53 下流遺伝子であることが示された。一方で、脂肪組織においては、炎症が p53-DPYSL4 シグナルを活性化させ、肥満病態に関与する可能性が示唆された (図6)。

図5 DPYSL4のがん抑制能(マウスにおける病態モデル)

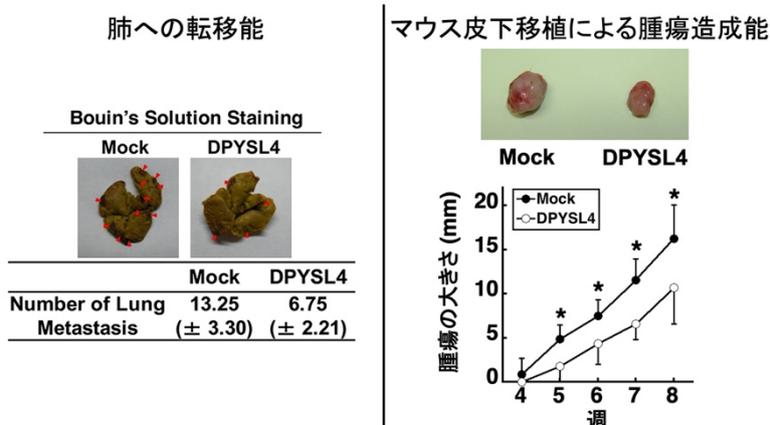
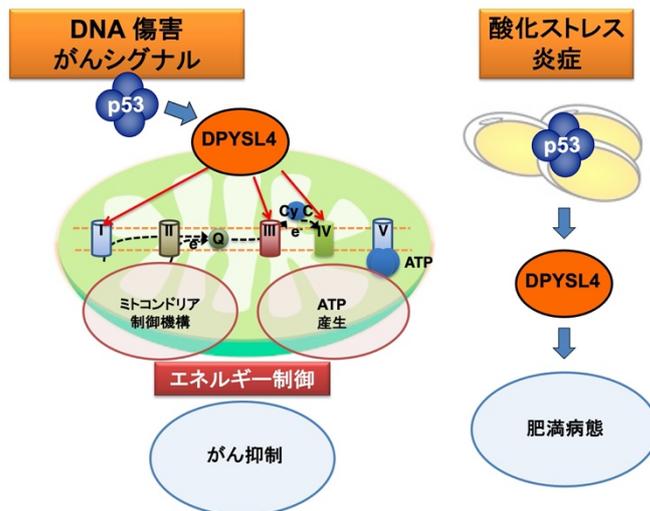


図6 DPYSL4のがんと肥満におけるエネルギー制御機構



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Horiguchi K, Yoshida Y, Iwaku K, Emoto N, Kasahara T, Sato J, Shimura H, Shindo H, Suzuki S, Nagano H, Furuya F, Makita N, Matsumoto F, Manaka K, Mitsutake N, Miyakawa M, Yokoya S, Sugitani I.	4. 巻 E-pub
2. 論文標題 Position paper from the Japan Thyroid Association task force on the management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma (T1aN0M0) in adults.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocr J.	6. 最初と最後の頁 E-pub
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1507/endocrj.EJ20-0692.	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 Ochiwa H, Ailiken G, Yokoyama M, Yamagata K, Nagano H, Yoshimura C, Muraoka H, Ishida K, Haruma T, Nakayama A, Hashimoto N, Murata K, Nishimura M, Kawashima, Y, Ohara O, Okubo S, Tanaka T.	4. 巻 40
2. 論文標題 TAS4464, a NEDD8-activating enzyme inhibitor, activates both intrinsic and extrinsic apoptotic pathways via c-Myc-mediated regulation in acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 1217-1230
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41388-020-01586-4	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 Saiga A, Hajime Yokota H, Nagano H, Sawada K, Kubota Y, Wada T, Horikoshi T, Tanaka T, Uno T. 131I-6-iodomethyl-19-norcholesterol adrenal scintigraphy as an alternative to adrenal venous sampling in differentiating aldosterone-producing adenoma from bilateral idiopathic hyperaldosteronism.	4. 巻 41
2. 論文標題 131I-6-iodomethyl-19-norcholesterol adrenal scintigraphy as an alternative to adrenal venous sampling in differentiating aldosterone-producing adenoma from bilateral idiopathic hyperaldosteronism.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nuclear Medicine Communications.	6. 最初と最後の頁 1226-1233
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MNM.0000000000001293	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 Deguchi-Horiuchi H, Koide H, Sakuma I, Gao Y, Higuchi S, Nagano H, Hashimoto N, Horiguchi, K, Iwade Y, Inoshita N, Yokote K, Tanaka T.	4. 巻 68
2. 論文標題 wo cases of symptomatic secondary hypophysitis due to Rathke 's cleft cysts treated with glucocorticoids: long-term follow-up.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal,	6. 最初と最後の頁 269-279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endorj.EJ20-0361	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 Kubota Y, Nagano H, Ishii K, Kono T, Kono S, Akita S, Mitsukawa N, Tanaka T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Small intestinal bacterial overgrowth as a cause of protracted wound healing and vitamin D deficiency in a spinal cord injured patient with a sacral pressure sore: a case report.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12876-020-01423-8	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 H, Kono T, Saiga A, Kubota Y, Fujimoto M, Felizola S, Ishiwata K, Tamura A, Higuchi S, Sakuma I, Suzuki S, Koide H, Takeshita N, Sakamoto S, Yokote K, Nakamura Y, Ichikawa T, Uno Takashi, and Tanaka T*	4. 巻 105
2. 論文標題 Aldosterone Reduction Rate After Saline Infusion Test May Be a Novel Prediction in Patients With Primary Aldosteronism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 e319-e327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgz092	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 T, Nakayama A, Tamura A, Higuchi S, Sakuma I, Nagano H, Saulo J.A. Felizola, Takemoto M, Tatsuno I, Koide H, Yokote K, and Tanaka T.	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 2020年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol & Metab.	6. 最初と最後の頁 399-460
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 Sasahara Y, Kubota Y, Kosaka K, Adachi N, Yamaji Y, Nagano H, Akita S, Kuroda M, Tanaka T, Bujo H, Mitsukawa N.	4. 巻 144
2. 論文標題 Adipose-Derived Stem Cells and Ceiling Culture-Derived Preadipocytes Cultured from Subcutaneous Fat Tissue Differ in Their Epigenetic Characteristics and Osteogenic Potential	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Plastic and Reconstructive Surgery	6. 最初と最後の頁 644 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/PRS.00000000000005913	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 Hashimoto N, Nagano H, Tanaka, T.	4. 巻 66
2. 論文標題 The role of tumor suppressor p53 in metabolism and energy regulation, and its implication in cancer and lifestyle-related diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 485 ~ 496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0565	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 Sakuma I, Nagano H, Yoshino I, Yokote K, Tanaka T.	4. 巻 58
2. 論文標題 Ceritinib Aggravates Glycemic Control in Insulin-treated Patients with Diabetes and Metastatic ALK-positive Lung Cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 817 ~ 820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.1870-18	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 該当する

1. 著者名 Tamura Ai, Ogasawara Tatsuki, Fujii Yoichi, Kaneko Hiyori, Nakayama Akitoshi, Higuchi Seiichiro, Hashimoto Naoko, Miyabayashi Yui, Fujimoto Masanori, Komai Eri, Kono Takashi, Sakuma Ikki, Nagano Hidekazu et al.	4. 巻 103
2. 論文標題 Glucagonoma With Necrolytic Migratory Erythema: Metabolic Profile and Detection of Biallelic Inactivation of DAXX Gene	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 2417 ~ 2423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2017-02646	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21件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Akitoshi Nakayama, Masataka Yokoyama, Hidekazu Nagano, Naoko Hashimoto, Kazuyuki Yamagata, Kazutaka Murata, Tomoaki Tanaka
2. 発表標題 Mechanism of Mutant p53 Using Three-dimensional Culture on Breast Cancer Malignant Phenotype via SREBP-dependent Cholesterol Synthesis Pathway
3. 学会等名 Endocrine Society 's Annual Meeting 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高 躍, 永野 秀和, 大和 梓, 橋本 直子, 堀口 健太郎, 岩立 康男, 福原 紀明, 西岡 宏, 田中 知明
2. 発表標題 Multi-Omicsから見た機能性下垂体腺腫の転写ネットワークの役割
3. 学会等名 第30回臨床内分泌代謝Updat
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中山 哲俊, 横山 真隆, 永野 秀和, 山形 一行, 橋本 直子, 村田 和貴, 田中 知明
2. 発表標題 3次元培養を用いた乳がん悪性化形質に対する変異p53・SREBP依存性のコレステロール合成経路の協調的作用機構
3. 学会等名 第79回日本癌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大和 梓, 永野 秀和, 山形 一行, 橋本 直子, 高 躍, 岩立 康男, 福世 真樹, 金田 篤志, 井下 尚子, 福原 紀章, 西岡 宏, 山田 正三, 田中 知明
2. 発表標題 GH産生下垂体腫瘍におけるSDHxの体細胞copy数減少症例は治療抵抗性を示す
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高 躍, 永野 秀和, 堀口 健太郎, 橋本 直子, 中山 哲俊, 樋口 誠一郎, 山形 一行, 横山 真隆, 岩立 康男, 田中 知明
2. 発表標題 マルチオミクス解析から捉える下垂体腺腫の特徴
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 樋口 誠一郎, 高 躍, 姚 躍, 大和 梓, 橋本 直子, 永野 秀和, 中山 哲俊, 西村 基, 山形 一行, 横山 真隆, 藤井 陽一, 小川 誠司, 田中 知明
2. 発表標題 コルチゾール産生腺腫における新規PRKACA変異同定と機能解析
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Alimasi Aersilan, 橋本 直子, 山形 一行, 姚 躍, 高 躍, 中山 哲俊, 関 直彦, 田中 知明
2. 発表標題 癌抑制遺伝子p53シグナル伝達におけるmiR-874の役割(Role of miR-874 on tumor suppressor gene p53 signaling)
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 橋本 直子, 大和 梓, 樋口 誠一郎, 永野 秀和, 小出 尚史, 柴田 貴久, 伴 俊明, 内田 大学, 横手 幸太郎, 田中 知明
2. 発表標題 実地臨床における2型糖尿病患者に対するルセオグリフロジンの効果の検討
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮林 佑衣, 横山 真隆, 山形 一行, 橋本 直子, 中山 哲俊, 姚 躍, 永野 秀和, 田中 知明
2. 発表標題 APA74例の臨床解析/ゲノムワイド解析による病態解析と病理学的解析
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中山 哲俊, 横山 真隆, 永野 秀和, 樋口 誠一郎, 橋本 直子, 山形 一行, 佐久間 一基, 清野 透, 田中 知明
2. 発表標題 3次元培養を用いた乳がんにおける変異p53とSREBP依存のコレステロール合成経路の悪性化形質に対する協調的作用機構
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永野 秀和, 河野 貴史, 藤本 真徳, 石渡 一樹, 類家 裕太郎, 宮林 佑衣, 横山 真隆, 小出 尚史, 横手 幸太郎, 田中 知明
2. 発表標題 PAにおける生食負荷試験を利用した新しい病型診断予測の検討
3. 学会等名 第29回日本内分泌学会臨床内分泌代謝Update 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大和 梓, 永野 秀和, 宮林 佑依, 姚 躍, 高 躍, 岩立 康男, 福原 紀章, 西岡 宏, 山田 正三, 井下 尚子, 田中 知明
2. 発表標題 遺伝子解析から捉える本邦のGH産生下垂体腺腫の臨床的特徴の検討
3. 学会等名 第29回日本内分泌学会臨床内分泌代謝Update 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永野 秀和, 橋本 直子, 中山 哲俊, 宮林 佑衣, 横山 真隆, 横手 幸太郎, 田中 知明
2. 発表標題 ミトコンドリアの酸素消費調節を介したDPYSL4の脂肪制御機能の役割
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮林 佑衣, 橋本 直子, 中山 哲俊, 姚 躍, 高 躍, 永野 秀和, 田中 知明
2. 発表標題 転写因子GATA3の脂肪細胞分化と糖代謝調節に与える役割
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 中山 哲俊, 永野 秀和, 田中 知明
2. 発表標題 乳がん悪性化分子基盤におけるp53, RB, GATA3ネットワークの役割
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 永野 秀和, 中山 哲俊, 宮林 佑衣, 橋本 直子, 池田 和博, 井上 聡, 田中 知明
2. 発表標題 ミトコンドリアの酸素消費調節を介した細胞内代謝制御因子DPYSL4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 Nagano H, Nakayama A, Miyabayashi Y, Hashimoto N, Higuchi S, Yamagata K, Yokoyama M, Tanaka T.
2. 発表標題 Mitochondrial associated molecule DPYSL4 regulates oxygen consumption and differentiation of adipocytes.
3. 学会等名 International Diabetes Federation. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoaki Tanaka, Akitoshi Nakayama, Yui Miyabayashi, Naoko Hashimoto, Seiichiro Higuchi, Hidekazu Nagano
2. 発表標題 DPYSL4 Regulates Oxygen Consumption Associating with Mitochondrial Supercomplexes
3. 学会等名 101st Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hidekazu Nagano, Naoko Hashimoto, Masanori Fujimoto, Akitoshi Nakayama, Yui Miyabayashi, Yao Yue, Gao Yue, Seiichiro Higuchi, Tomoaki Tanaka
2. 発表標題 Familial Dysalbuminemic Hyperthyroxinemia Cases in Five Unrelated Japanese Families and the Influences on Free T4 Measurement
3. 学会等名 101st Annual Meeting and Expo of the Endocrine Society (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永野秀和、宮林佑衣、横手幸太郎、池田和博、井上聡、田中知明
2. 発表標題 DPYSL4はミトコンドリア超複合体と会合し脂肪機能を制御する
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永野秀和、中山哲俊、宮林佑衣、鈴木佐和子、池田和博、井上聡、田中知明
2. 発表標題 p53下流遺伝子DPYSL4は脂肪とがんにおいてミトコンドリア超複合体と会合しエネルギーを制御する
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

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学大学院医学研究院分子病態解析学 <a href="https://www-shinsei.jsps.go.jp/kaken/index.html">https://www-shinsei.jsps.go.jp/kaken/index.html</a>
--

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	田中 知明  (Tanaka Tomoaki)  (50447299)	千葉大学・大学院医学研究院・教授    (12501)	

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			
米国	Columbian University			