

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2004～2008

課題番号：16086207

研究課題名（和文）

性分化に及ぼす性ステロイド合成・作用系異常に関する基礎的、臨床的研究

研究課題名（英文）

Basic and clinical research on abnormalities of sexual differentiation associated with synthesis and action of sex steroids

研究代表者

柳瀬 敏彦 (YANASE TOSHIHIKO)

九州大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：30239918

研究成果の概要：(1) アンドロゲン過敏性としての低濃度アンドロゲンによるアンドロゲン受容体 (AR) 転写活性化亢進機序としての IGF-1 の関与を解析した。下流の FoxO1 が AR 転写活性を抑制的に調節し、IGF-1-PI3K-Akt 活性によるリン酸化で不活性化され、結果的に AR 転写活性を増強する機構を明らかにした。(2) トリアジン系除草剤のアトラジンが単独で SF-1 依存性にアロマターゼ転写活性を増強することを見出し、その機序の一端として、SF-1 の弱いリガンドとして作用する可能性を見出した。(3) マウスあるいはヒトの骨髄由来あるいは脂肪組織由来の間葉系幹細胞に Ad4BP/SF-1 を遺伝子導入することにより ACTH, LH 反応性のステロイド産生細胞の創出に成功した。上記二つの組織ソースの違いによって、副腎系あるいは性腺系ステロイドの産生リネージを示した。(4) AR によるエネルギー産生亢進機序として、AR はレプチンシグナルの下流分子である STAT3 の核内移行を促進する結果、レプチンシグナルを増強する機序を明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004 年度	16,600,000	0	16,600,000
2005 年度	16,600,000	0	16,600,000
2006 年度	16,600,000	0	16,600,000
2007 年度	16,600,000	0	16,600,000
2008 年度	16,600,000	0	16,600,000
総計	83,000,000	0	83,000,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：アンドロゲン、Ad4BP/SF-1、アロマターゼ、ステロイド産生細胞

## 1. 研究開始当初の背景

性ステロイドは性分化の最終段階の雌雄発現に重要であり、その合成や作用の異常は様々な性分化異常を引き起こす。性分化異常症の多くは責任遺伝子の先天性異常によるが、後天的な要因としてホルモン類似の作用を持つ内分泌攪乱物質の生殖系への不可逆的な作用がある。我々はアンドロゲン作用機構に関して、アンドロゲン不応症におけるアンドロゲン受容体 (AR) 機能の解析や AR 転写調節機構の基礎的研究で成果を積み重ねていた。一方で、特発性多毛症患者ではアンド

ロゲン過敏性を認めたことから、その作用機序として他のシグナル系による AR の活性化機序を仮説として想定した。我々はアロマターゼ (エストロゲン合成酵素) 活性を高発現するヒト卵巣顆粒膜細胞株 KGN 細胞を樹立しており (Endocrinology 142:437, 2001)、アロマターゼの活性調節の研究には格好のツールを得ていた。Ad4BP/SF-1 は性ステロイド合成に不可欠な転写因子であり、副腎、性腺の発生分化にも必須である。Ad4BP/SF-1 はほとんど発現変動を認めないが、我々は cMAP-protein kinase A (PKA) 経路の活性化

でその転写活性が劇的に増加すること見出ししていた(Mol Endocrinol 18:127, 2004)。また Ad4BP/SF-1 の ortholog である LRH-1 は卵巣の顆粒膜細胞と黄体細胞に発現が多く、P450arom の重要な転写調節因子であることが判明していたが、生体におけるその機能は未解明の状況であった。これらの複数の背景を基に、研究開始当初、(1)アンドロゲン作用機構に関する研究 (2)アロマターゼ活性に及ぼす内分泌攪乱物質の影響 (3)PKA 活性化機構と胎児副腎、性腺発生との関連 (4)核内受容体 LRH-1 の卵巣発達に及ぼす影響の 4 つの研究を目標に掲げた。しかしながら、諸事情から計画(3)(4)については開始初期に中止し、次項の研究目的で述べる(3)と(4)を新たに目標研究として(1)(2)に追加し、施行した。

## 2. 研究の目的

最終的に研究期間内に以下の研究を施行した。(1)アンドロゲン作用機構に関する研究:前立腺癌におけるホルモン不応性機構や特発性多毛症のアンドロゲン過敏性機構の解明を目的として、他のシグナル系からの AR の転写調節機構の調節機序を研究、(2)アロマターゼ活性に及ぼす内分泌攪乱物質の影響:アロマターゼ活性に及ぼす核内受容体、特に Ad4BP/SF-1 の関与についての研究 (3)間葉系幹細胞を用いたステロイド産生細胞研究:我々は骨髄由来間葉系幹細胞 Ad4BP/SF-1 を発現導入することにより、ステロイド産生細胞の創成に成功していたことから、ステロイド産生異常症患者への細胞自家移植医療への応用をめざし、機序に関する基礎的検討(4)脳内 AR 作用機構に関する研究:性行動や生活習慣病における性差を規定するアンドロゲンの研究成績は極めて少なく、特にエネルギー代謝における脳内アンドロゲン-AR 作用系の意義については不明である。本研究では、エネルギーバランスの中樞性調節機序におけるアンドロゲンの意義を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1)アンドロゲン作用機構に関する研究:前立腺癌細胞株は LNCaP PC3 を用い、AR の転写活性は MMTV-luciferase あるいは PSA promoter 領域と luciferase の連結コンストラクトを用いて解析した。AR-蛋白相互解析は免疫沈降法や Chip assay の方法によった。(2)アロマターゼ活性に及ぼす内分泌攪乱物質の影響:我々は NIH3T3 細胞系を用いて Ad4BP/SF-1 依存性のヒト aromatase promoter II (ArPII)の転写活性は PKA によって増強されることを報告した (Mol Endocrinol 18: 127, 2004)が、このシステムを攪乱するか否か、55 の内分泌攪乱物質を

スクリーニングした。その結果、SF-1 異存性に ArPII 増強効果を認めたアトラジン、シマジンの 2 つの化合物について、SF-1 が比較的低発現のヒト卵巣顆粒膜細胞株 KGN と高発現を示すヒト副腎皮質細胞癌株 H295R 細胞における上記現象の比較検討を行なった。また、アデノウイルスを用い SF-1 の過剰発現による影響を検討した。H295R 細胞における ArPII と SF-1 の相互作用は、SF-1 抗体を用いた CHIP アッセイにて行なった。また、両化学物質が、SF-1 の外因性リガンドとして作用する可能性について、baculovirus の系を用いて精製した SF-1 と化学物質の結合を Biacore システムによる表面プラズモン共鳴法を用いて検討した。

(3)ステロイド産生細胞の再生研究:同一個体の B6 マウスの骨髄あるいは脂肪組織より間葉系幹細胞を調整し、アデノウイルスもしくはレンチウイルスに搭載した SF-1 遺伝子を感染させ、細胞のステロイド産生能の検討を行なった。分化形質の確認はリアルタイム PCR や細胞免疫化学的手法を用いたステロイド合成酵素の発現の確認や培養液中に分泌された各種ステロイドの測定により行なった。また分化誘導因子のレチノイン酸や脱メチル化剤の 5-アザシチジンの存在、非存在下でのステロイド産生能の違いを検討した。なお、コントロール実験としては lac-Z 遺伝子を挿入したウイルスベクターの感染導入間葉系細胞を用いた。

(4)脳内 AR 作用機構に関する研究:レプチンシグナルの中心核である弓状核をはじめとする視床下部諸核において AR がレプチン受容体と共同在するか否かを二重免疫染色法を用いて検討した。レプチン刺激下のレプチン受容体の活性化に伴い、下流の STAT3 がリン酸化され、細胞質から核内へ移行し、標的遺伝子(APRE, POMC, SOCS3 等)の転写を活性化するが、AR の存在あるいは非存在下で、この検討を行なった。

## 4. 研究成果

(1) アンドロゲン作用機構に関する研究:フォークヘッドファミリーに属する FoxH1 は個体初期発生において TGF- $\beta$ /アクチビンシグナルのコファクターとして、Smad2/4 と標的遺伝子転写調節配列上で複合体を形成し、その転写を促進する。我々は、この FoxH1 がリガンド非依存的に AR の転写活性を直接抑制していることを明らかにした。この FoxH1 による AR 活性抑制は Smad2/4 の共発現により解除されるが明らかとなり、AR シグナルと TGF- $\beta$ /アクチビンシグナルの相互作用が明らかとなった。FoxH1 は AR の新しいコレプレッサとして作用することから、個体発生過程におけるアンドロゲン受容体を介した性分化機構に TGF- $\beta$ /アクチビンシグナルが

FoxH1 を介して抑制的修飾を行なう可能性がある (JBC 280: 36355, 2005)。多毛をはじめとするアンドロゲン感受性亢進病態の機序についてはほとんど不明である。我々は血中アンドロゲン濃度は正常ながら、前頭部禿頭あるいは四肢多毛などアンドロゲン過敏性を呈した一女性患者の皮膚線維芽細胞の解析の結果、低濃度アンドロゲンによる AR 転写活性化の亢進を認めた。一機序として、IGF-1 シグナルの亢進関与が示唆されたことから、IGF-1 による AR 転写活性化亢進機序について解析を行なった。FoxO1 は、AR のコレプレッサとしてその転写活性を調節し、また IGF-1/インスリンシグナル-PI3K-Akt 活性によってリン酸化を受けることによって不活性化され、結果的に AR 転写活性を増強する機構を明らかにした (JBC 282: 7329, 2007)。

(2) アロマターゼ活性に及ぼす内分泌攪乱物質の影響: 我々はヒト卵巣粒膜細胞株 KGN 細胞を用いて、ELISA を用いた新しいアロマターゼ活性の測定キットを開発した (Tox Sci 82: 443, 2004)。卵巣性アロマターゼの発現を核内受容体の PPAR $\gamma$ :RXR 系が抑制することを既に見出していたが、そのメカニズムは aromatase 遺伝子に対する直接的抑制ではなく、PPAR $\gamma$ :RXR 系が NF- $\kappa$ B による卵巣性 aromatase 活性の促進調節を抑制することによることを明らかにした (Endocrinology 146:85, 2005)。またトリアジン系除草剤のアトラジンは米国で最頻用の除草剤であるが、使用の是非をめくり、論争の渦中にある。アトラジンの内分泌攪乱作用機序の一つと提示されていたアロマターゼ活性上昇作用については上昇、不変と一定の見解がなかった。我々はアトラジンが単独で SF-1 依存性にアロマターゼ転写活性を増強することを見出し、その機序の一端として、SF-1 の弱いリガンドとして作用する可能性を見出した。以上の結果は SF-1 高発現という条件下ではアトラジンが局所的な高エストロゲン環境を作り出す可能性を示唆している。また表面プラズモン共鳴法を用いて精製 SF-1 とアトラジンの結合を検討したところ、弱いながらも、SF-1 との濃度依存性の結合を認め、SF-1 の弱い外因性リガンドである可能性が示唆された。この結果は環境中には未知の外因性 SF-1 リガンドが存在し、生態系に少なからず影響を与えている可能性を示唆する (以上、Environ Health Perspect 115:720, 2007; BBRC 355:1012, 2007)。

(3) ステロイド産生細胞の再生研究: マウスあるいはヒトの骨髄由来あるいは脂肪組織由来の間葉系幹細胞に Ad4BP/SF-1 を遺伝子導入することにより、副腎系ステロイドと性腺系ステロイドをミックスした形で産生し、ACTH, LH 反応性のステロイド産生細胞の創出に成功した (J Mol Endocrinol 39:343, 2007、

Endocrinology 149:4717, 2008)。マウスの系では上記二つの組織ソースの違いによって、副腎系あるいは性腺系ステロイドの産生リネージが異なることを示した。また、ヒト再生細胞ではマウス細胞と異なり明瞭な ACTH, LH 受容体の発現と ACTH, LH に対する良好な反応性を認めた。なお、間葉系幹細胞を 5 -アザシチジン処理することにより約 500 倍の内因性 Ad4BP/SF-1 の発現誘導を認めしたが、ステロイド産生には至らなかった (BBRC 369:862, 2008)。

(4) 脳内AR作用機構に関する研究: ARKOオスマウスでは晩発性肥満を呈し、その機序としてエネルギー消費の低下機序を示した (Diabetes 54:1000, 2005)。オスマウス視床下部諸核におけるARの発現はレプチン受容体の発現部位と一致し、特にレプチンシグナルの中心核である弓状核ニューロンではARとレプチン受容体の局在が一致した。加えて、エネルギー産生亢進機序として、ARはレプチンシグナルの下流分子であるSTAT3の核内移行を促進する結果、レプチンシグナルを増強する機序を明らかにした (Endocrinology 149:6028, 2008)。

(5) その他の成果: 臨床的には生理を有し、白衣高血圧のみを呈した極めて軽微な臨床症状を呈した 17 $\beta$ -hydroxylase 欠損症の分子基盤を明らかにした (JCEM 90, 2508, 2005)。アンドロゲン受容体異常症におけるAR転写活性化能の低下にAR核移行の低下が関与していることを明らかにした (JCEM 90: 6162, 2005)。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計27件)

1. Mottershead, D.G., Pulkko, M., Muggalla, P., Pastemach, A., Tolone, M., Myllymaa, S., Korchynskyi, O., Nishi, Y., Yanase, T., Lun, S., Juengel, J., Laitinen, M., Rivos, O. : Characterization of human growth differentiation factor-9 signaling in ovarian granulosa cells. Mol Cell Endocrinol 283: 58-67, 2008(査読有り)
2. Woods, D.C., Liu, H.K., Nishi, Y., Yanase, T., Johnson, A.L. : Inhibition of proteasome activity sensitizes human granulosa tumor cells to TRAIL-induced cell death. Cancer Lett 260: 20-27, 2008(査読有り)
3. Shiroyzu, H., Okabe, T., Gondo, S., Tanaka, T., Ohe, K., Morinaga, H., Kawate, H., Nomura, M., Takayanagi, R., Nawata, H., Yanase, T. : Methylation of

- a conserved intronic CpG island of mouse SF-1 is associated with cell-specific expression of SF-1 in a culture system but not with tissue-specific expression. *Biochem Biophys Res Commun* 369: 862-867, 2008(査読有り)
4. Ito, M., Muraki, M., Takahashi, Y., Imai, M., Tsukui, T., Yamakawa, N., Nakagawa, K., Ohgi, S., Horikawa, T., Iwasaki, W., Iida, A., Nishi, Y., Yanase, T., Nawata, H., Miyado, K., Kono, T., Hosoi, Y., Saito, H.: Glutathione S-transferase theta 1 expressed in granulosa cells as a biomarker for oocyte quality in age-related infertility. *Fertil Steril* 90: 1026-1035, 2008(査読有り)
  5. Gondo, S., Okabe, T., Tanaka, T., Morinaga, H., Nomura, M., Takayanagi, R., Nawata, H., Yanase T.: Adipose tissue-derived and bone marrow-derived mesenchymal cells develop into different lineage of steroidogenic cells by forced expression of steroidogenic factor 1. *Endocrinology* 149(9):4717-25. 2008(査読有り)
  6. Fan, W., Yanase, T., Nishi, Y., Chiba, S., Okabe, T., Nomura, M., Yoshimatsu, H., Kato, S., Takayanagi, R., Nawata, H.: Functional potentiation of leptin-STAT3 signaling by the androgen receptor. *Endocrinology* 149(12): 6028-6036, 2008(査読有り)
  7. Fan, W., Yanase, T., Morinaga, H., Okabe, T., Nomura, M., Daitoku, H., Fukamizu, A., Kato, S., Takayanagi, R., Nawata, H. : IGF1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with androgen receptor. *J. Biol. Chem.* 282: 7329-38, 2007(査読有り)
  8. Miyamoto, J., Matsumoto, T., Shiina, H., Inoue, K., Takada, I., Ito, S., Itoh, J., Minematsu, T., Sato, T., Yanase, T., Nawata, H., Osamura, Y.R., Kato, S. : The pituitary function of androgen receptor constitutes a glucocorticoid production circuit. *Mol. Cell Biol.* 27: 4807-14, 2007(査読有り)
  9. Fan, W., Yanase, T., Morinaga, H., Gondo, S., Okabe, T., Nomura, M., Komatsu, T., Morohashi, K., Hayes, T.B., Takayanagi, R., Nawata, H. : Atrazine-induced aromatase expression is SF-1- dependent: implications for endocrine disruption in wildlife and reproductive cancers in humans. *Environmental Health Perspectives* 117: 720-727, 2007(査読有り)
  10. Fan, W., Yanase, T., Morinaga, H., Gondo, S., Okabe, T., Nomura, M., Hayes, T.B., Takayanagi, R., Nawata, H. : Herbicide atrazine activates SF-1 direct affinity and concomitant coactivators recruitments to induces aromatase expression via promoter II. *Biochem Biophys Res Commun* 355: 1012-1018, 2007(査読有り)
  11. Tanaka, T., Gondo, S., Okabe, T., Ohe, K., Shirohzu, H., Morinaga, H., Nomura, M., Tani, K., Takayanagi, R., Nawata, H., Yanase, T. : Steroidogenic factor 1/adrenal 4 binding protein transforms human bone marrow mesenchymal cells into steroidogenic cells. *J Mol Endocrinol* 39: 343-350, 2007(査読有り)
  12. Fan, S., Goto, K., Chen, G., Morinaga, H., Nomura, M., Okabe, T., Nawata, H., Yanase, T. : Identification of the functional domains of ANT-1, a novel coactivator of the androgen receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 341:192-201, 2006 (査読有り)
  13. Liu, W., Liu, M., Fan, W., Nawata, H., Yanase, T. : The Gly 146Ala variation in human SF-1 gene:Its association with insulin resistance and type 2 diabetes in Chinese. *Diabetes Research Clinical Practice* 73: 322-328, 2006(査読有り)
  14. Tanaka, T., Okabe, T., Gondo, S., Fukuda, M., Yamamoto, M., Umemura, T., Tani, K., Nomura, M., Goto, K., Yanase, T., Nawata, H. : Modification of glucocorticoid-sensitivity by MAP kinase signaling pathways in glucocorticoid-induced T-cell apoptosis. *Experimental Hematology* 34 : 1542-52, 2006(査読有り)
  15. Fan, W., Yanase, T., Wei L, Nomura, M., Okabe, T., Goto, K., Harada, N., Nawata, H. : Activation of peroxisome proliferator activated receptor and retinoid X receptor inhibits CYP19 transcription through NF- B in ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 146: 85-92, 2005(査読有り)
  16. Fan, W., Yanase, T., Nomura, M., Okabe, T., Goto, K., Sato T, Kawano, H., Kato,

- S., Nawata, H. : Androgen receptor null male mice develop late-onset obesity due to decreased energy expenditure and lipolytic activity but show normal insulin sensitivity with high adiponectin secretion. *Diabetes* 54: 1000-1008, 2005(査読有り)
17. Ashida, K., Goto, K., Zhao, Y., Okabe, T., Yanase, T., Takayanagi, R., Nomura, M., Nawata, H. : Dehydroepiandrosterone negatively regulates the p38 mitogen-activated protein kinase pathway by a novel PTPN7 locus-derived transcript. *Biochim. Biophys. Acta.* 1728: 84-94, 2005(査読有り)
18. Taniyama, M., Tanabe, M., Saito, H., Ban, Y., Nawata, H., Yanase, T. : Subtle 17 $\alpha$ -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency with homozygous Y201N mutation in an infertile women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 2508-2511, 2005(査読有り)
19. Harris, S.E., Chand, A.L., Winship, I.M., Gersak, K., Nishi, Y., Yanase, T., Nawata, H., Shelling, A. : INHA promoter polymorphisms are associated with premature ovarian failure. *Molecular Human Reproduction* 11: 779-784, 2005(査読有り)
20. Chen, G., Nomura, M., Morinaga, H., Matsubara, E., Okabe, T., Goto, K., Yanase, T., Zheng, H., Lu, J., Nawata, H. : Modulation of androgen receptor transactivation by FoxH1: A newly identified androgen receptor corepressor. *J. Biol. Chem.* 280: 36355-63, 2005(査読有り)
21. Kawate, H., Wu, Y., Ohnaka, K., Tao, R.-H., Nakamura, K., Okabe, T., Yanase, T., Nawata, H., Takayanagi, R. : Impaired nuclear translocation, nuclear matrix targeting and intranuclear mobility of mutant androgen receptors carrying amino acid substitutions in the deoxyribonucleic acid-binding domain derived from androgen insensitivity syndrome. *Patients. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 6162-6169, 2005(査読有り)
22. Wu, Y., Ghosh, S., Nishi, Y., Yanase, T., Nawata, H., Hu, Y. : The orphan nuclear receptor NURR1 and NGFI-B modulate aromatase gene expression in ovarian granulosa cells: A possible mechanism for repression of aromatase expression upon luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 146: 237-46, 2005(査読有り)
23. Fan, W., Yanase, T., Yin, W., Kawate, H., Saitoh, M., Oba, K., Nomura, M., Okabe, T., Goto, K., Yanagisawa, J., Kato, S., Takayanagi, R., Nawata, H. : Protein kinase A potentiates Ad4BP/SF-1 transactivation by re-integrating the subcellular dynamic interactions of the nuclear receptor with its cofactors, GCN5/TRRAP and suppressor, DAX-1: a laser confocal imaging study in living KGN cells. *Mol. Endocrinol.* 18: 127-141, 2004 (査読有り)
24. Morinaga, H., Yanase, T., Nomura, M., Okabe, T., Goto, K., Harada, N., Nawata, H. : A benzimidazole fungicide, benomyl and its metabolite carbendazim induce aromatase activity in human ovarian granulosa-like tumor cell line (KGN). *Endocrinology* 145: 1860-1869, 2004(査読有り)
25. Chu, S., Nishi, Y., Yanase, T., Nawata, H., Fuller, .PJ. : Transrepression of estrogen receptor {beta} signaling by nuclear factor-{kappa}B in ovarian granulosa cells. *Mol. Endocrinol.* 18: 1919-1928, 2004 (査読有り)
26. Gondo, S., Yanase, T., Okabe, T., Tanaka, T., Morinaga, H., Nomura, M., Goto, K., Nawata, H. : SF-1/Ad4BP transforms primary long-term cultured bone marrow cells into ACTH-responsive steroidogenic cells. *Genes to Cells* 9: 1239-1247, 2004(査読有り)
27. Wu, Y., Ghosh, S., Nishi, Y., Yanase, T., Nawata, H., Hu, Y. : The orphan nuclear receptor NURR1 and NGFI-B modulate aromatase gene expression in ovarian granulosa cells: A possible mechanism for repression of aromatase expression upon luteinizing hormone surge. *Endocrinology* 146: 237-46, 2005(査読有り)

[学会発表](計16件)

1. 柳瀬敏彦、范 呉強、西 芳寛、加藤茂明、名和田 新、高柳涼一：シンポジウム「ステロイドホルモンからみたメタボリックシンドロームの成因と治療の展望」アンドロゲンとメタボリックシンドローム 第16回日本ステロイドホルモン学会(2008.11.22 福井)(シンポジウム)
2. Yanase, T.:Symposium “Androgen Receptor regulated transcription”

- Modulation of androgen receptor transactivation by Foxo1.  
13<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology 2008(2008.11.9-12 Brazil)(Symposium)
3. 柳瀬敏彦：アンドロゲン：生活習慣病研究からアンドロゲン産生細胞再生まで  
第27回日本アンドロロジ学会  
(2008.7.4 京都)(特別講演)
  4. 柳瀬敏彦、高柳涼一、大関武彦、佐藤文三、碓井 亞：エビデンスに基づいたステロイドホルモン補充療法「副腎皮質機能不全症患者における副腎ステロイド補充療法の現状と問題点」  
第81回日本内分泌学会学術総会  
(2008.5.16-18 青森)(クリニカルアワー)
  5. Yanase T: Approach to managing metabolic syndrome in Japan  
第7回日本 Men's Health 医学会 & ASEAN 交流シンポジウム「Metabolic syndrome」  
(2007.11.17 金沢)(シンポジウム)
  6. 柳瀬敏彦、范 呉強、京屋香奈子、高柳涼一、名和田 新：シンポジウム10「核内レセプターと糖脂質代謝代謝の最前線」アンドロゲン-アンドロゲン受容体作用系とメタボリックシンドローム  
第80回日本内分泌学会学術総会  
(2007.6.14-16 東京)(シンポジウム)
  7. Yanase, T., Fan, W., Takayanagi, R., Nawata, H.: IGF-1/insulin signaling activates androgen signaling throughout direct interactions of Foxo1 with androgen receptor.  
4<sup>th</sup> International Nuclear Receptor Meeting (2007.2.1-2 Osaka)(Symposium)
  8. 柳瀬敏彦：シンポジウム「性とステロイド」生活習慣病背景因子としての性ステロイドの意義  
第14回日本ステロイドホルモン学会  
(2006.12.9 大阪)(シンポジウム)
  9. 柳瀬敏彦：シンポジウム5 『メタボリックシンドロームと動脈硬化』性ステロイドとメタボリックシンドローム  
第44回日本糖尿病学会九州地方会  
(2006.10.13 福岡)(シンポジウム)
  10. Yanase, T., Fan, W., Nawata, H.: Symposium 17 "Steroids and Metabolic Syndrome" Androgens and Metabolic Syndrome: Lessons From Androgen Receptor (ARKO) Mice.  
International Congress on Hormonal Steroids and Hormones and Cancer  
(2006.9.13-16 Greece) (Symposium)
  11. Yanase, T.: Androgen receptor and metabolic syndrome.  
3rd Meeting of Bone Biology Forum  
(2006.8.27-28 Shizuoka) (Symposium)
  12. 柳瀬敏彦：シンポジウム「内・外環境と生物応答」アンドロゲン受容体の機能的意義  
日本生化学会九州支部開催特別シンポジウム(2006.7.27-28 福岡)(シンポジウム)
  13. 柳瀬敏彦：教育セミナー3「アンドロゲンとメタボリックシンドローム」  
第25回日本アンドロロジ学会  
(2006.7.16 金沢)(教育講演)
  14. 柳瀬敏彦：シンポジウム「核内受容体と代謝・機能調節」アンドロゲン受容体とメタボリックシンドローム  
第38回日本動脈硬化学会  
(2006.7.14 東京)(シンポジウム)
  15. 柳瀬敏彦：性ステロイドとメタボリックシンドローム  
第5回日本内分泌学会九州地方会イブニングセミナー  
(2005.10.1 福岡)(特別講演)
  16. 柳瀬敏彦、范 呉強、野村政壽、名和田新：「内分泌代謝学におけるシグナル伝達と臨床応用」共焦点顕微鏡画像を駆使した核内受容体作用機構研究とその応用展開  
第77回日本内分泌学会学術総会  
(2005.6.24-26 京都)(シンポジウム)
- 〔産業財産権〕  
取得状況(計1件)  
Method for identifying endocrine disruptors and kit for carrying out the same.  
Potent No. US6, 803, 262B2 (United States Patent)  
Date of Patent: Oct 12, 2004
6. 研究組織  
(1)研究代表者  
柳瀬 敏彦 (YANASE TOSHIHIKO)  
九州大学・大学院医学研究院・准教授  
研究者番号：30239918
- (2)研究分担者  
なし
- (3)連携研究者  
岡部 泰二郎 (OKABE TAIJIRO)  
九州大学・大学院医学研究院・講師  
研究者番号：40264030
- 野村 政壽 (NOMURA MASATOSHI)  
九州大学・大学病院・講師  
研究者番号：30315080