

令和 2 年 5 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09797

研究課題名(和文) Gタンパク質共役受容体の新しいシグナル調節と分子異常による疾患の解析

研究課題名(英文) New therapeutic strategies of GPCR diseases

研究代表者

槇田 紀子(MAKITA, Noriko)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60353455

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：Gタンパク質共役受容体(GPCR)シグナル異常を原因とする内分泌疾患のメカニズム解析により、GPCRシグナルの特異的制御機構が明らかになってきた。後天性低カルシウム尿性高カルシウム血症において、本来複数のGタンパク質と共役するGPCRを介して特異的なGタンパク質のみを活性化させる機構(バイアスシグナル)を作動させるユニークな自己抗体をみだし、その作用点とその作用を乗り越える治療薬の有効性を、基礎と臨床の両面から実証した。先天性腎性尿崩症の原因となる各V2受容体変異に対して、その折り畳みを正して膜表面への発現を助けるシャペロン作用とアゴニスト作用を併せ持つユニークな薬剤の作用を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Gタンパク質共役受容体(GPCR)に対するこれまでの薬剤は、GPCRシグナルを全体として刺激したり抑制することで、望ましくないシグナルを発生させたり、望ましいシグナルも抑えたりする問題があった。本研究成果は、望ましいシグナルのみをオンとできるGPCRのユニークな活性化構造の解明につながり、新たな創薬の基盤となる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Analysis of rare endocrine diseases caused by GPCR signaling disorder has revealed how GPCR signaling can be regulated specifically. In a patient diagnosed with acquired hypocalciuric hypercalcemia, we found unique autoantibodies working as biased allosteric modulators against CaSR and disclosed where they act. In vitro analysis, we found that cinacalcet can overcome the effect of the autoantibodies by working as a positive allosteric modulator and succeeded in treating the patient with cinacalcet. In cells expressing V2R mutants causing nephrogenic diabetes insipidus, including a novel one, we found that an agonist pharmacochaperone helps the mutants to be folded correctly and translocated to plasma membrane, and enables sustainable signaling, depending on the residual activity of each mutant (protean agonism). These results may help us to reveal the unique structure of GPCR which activates a specific signaling and to create a novel drug which activates only a desired signaling.

研究分野：内分泌学

キーワード：GPCR biased agonism protean agonism endocrine disease

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 1. 研究開始当初の背景

我々は GPCR と疾患をテーマに、まれな内分泌疾患であってもそのメカニズムを解析することによって普遍的なメカニズムを明らかにするという視点で研究を遂行してきた。望ましいシグナルのみをオンとする GPCR シグナルの特異的制御としてのバイアスシグナル(biased agonism)が注目される中、病態ではあるが実際に作動している例をみいだしてきた。

### (1) Ca 感知受容体と機能選択的活性化

我々は biased agonism を支持する特殊な自己抗体を後天性低 Ca 尿性高 Ca 血症(AHH)の患者で発見・解析してきた<sup>1</sup>。機能選択的に作用する疾患関連自己抗体の世界初の例である。

### (2) V2 受容体と protean agonism

部分型腎性尿崩症の原因となる V2 受容体変異体を発見、解析する中で、V2 受容体作動薬であるトルバプタンが、作用する相手により自らの作用を変化させる protean agonist として作用することを発見した<sup>2</sup>。この事象は下流のシグナルを選択的に活性化・抑制する biased agonism の特殊型と言える。

## 2. 研究の目的

多様な GPCR シグナルの特異性制御機構 biased agonism は、疾患の解析・創薬において重要であるとともに、生理的制御機構として機能し、細胞/環境特異的シグナルを可能にしていることも想定され、その解析はきわめて重要である。我々は、GPCR シグナル異常による疾患とその解析を通して、シグナルの特異性制御メカニズムの解明をめざす。

### (1) Ca 感知受容体 (CaSR) 自己抗体による機能選択的活性化(biased agonism)

臨床的に AHH と診断される新たな患者の自己抗体の解析をすすめ、CaSR に対する自己抗体の作用部位、ユニークな活性化機構の詳細を解明し、メカニズムに則した特異的治療薬の可能性を検討する。また、ヒト副甲状腺細胞を場として生理的な PTH 分泌機構を解明する。

### (2) バソプレシン 2 (V2) 受容体変異体と作動薬の機能選択的調節

機能解析を可能とする部分型先天性腎性尿崩症の原因となる V2 受容体変異をモデルとして、あらたな特異的治療の可能性をめざして、アゴニスト作用とシャペロン作用を併せ持つ作動薬の作用機序を詳細に検討する。

## 3. 研究の方法

GPCR シグナル異常による疾患をモデルとして、シグナルの特異性制御機構を解析する。

### (1) Ca 感知受容体自己抗体病における自己抗体の作用と特異的薬剤の効果の解析

細胞免疫染色、ELISA による抗原部位の同定、PTH 分泌を含めた下流のシグナル制御に及ぼす自己抗体/薬剤の作用の検討、モノクローナル抗体の作成を行う。

### (2) 新規 V2 受容体変異体の機能解析と受容体作動薬の作用

新規変異同定、変異体作成、細胞表面 ELISA、下流のシグナルの検討を行う。

## 4. 研究成果

我々は GPCR と疾患をテーマに、まれな内分泌疾患であってもそのメカニズムを解析することによって普遍的なメカニズムを明らかにするという視点で研究を継続した。

### (1) Ca 感知受容体自己抗体による機能選択的活性化 (biased agonism)

新規 AHH 症例として、多くの大学・病院と連携をとりながら尿中 Ca との乖離を伴う高 Ca 血症をメルクマールに検索を続けた。その中の一例で、自己抗体が認識する Ca 感知受容体の抗原部位が特定でき、かつ Ca 感知受容体に対する positive allosteric modulator として作用するシナルセトが自己抗体の作用を乗り越えることで AHH に対する特異的治療となりうる可能性を細胞の系で明らかにした。さらに、当該 AHH 患者にシナルセトを投与することでその効果を実証した<sup>3</sup>。これまで非特異的に免疫を抑制する副腎皮質ステロイドしか治療薬がなかったが、本研究成果により特異的治療薬への展開が期待される。さらに、本例のようなユニークな自己抗体をもつ AHH 患者からモノクローナル抗体の分離精製に成功すれば、抗体-アゴニスト-GPCR-G タンパク質の複合体構造を解明できる可能性が開け、本来複数の G タンパク質と共役する GPCR を、特異的な G タンパク質のみを活性化するユニークな高次構造に安定化させるメカニズム解明の礎となる可能性がある。

副甲状腺機能亢進症患者から抽出した副甲状腺検体を用いて、Ca 刺激に反応した PTH 分泌を定量的に評価できる系が整備されてきた。

AHH 患者由来モノクローナル抗体の精製をめざした検討を継続した。AHH 患者から採取した全血から B 細胞を単離、免疫グロブリン可変領域を RT-PCR でクローン化し、得られた PCR 断片を発現ベクターに導入し、培養細胞で組換えモノクローナル抗体を発現させた。細胞上清を用いて、免疫学的手法にて特異的抗体の存在を網羅的に調べたが、陽性クローンは得られなかった。その後、目的の B 細胞を濃縮するため、Ca 感知受容体の細胞外ドメイン精製タンパクに反応する細胞をソートする方法を試みたが、目的のクローンは得られていない。今後は新たな手法で B 細胞の濃縮を試みる予定である。

## (2) V2 バソプレッシン受容体変異体と作動薬の機能選択的調節

部分型腎性尿崩症患者ですでに同定している変異について変異体を作成し、細胞への過剰/安定発現系にて蛍光細胞免疫染色あるいは細胞表面 ELISA で発現量と局在を、アゴニスト結合アッセイ、cAMP アッセイ、ERK1/2 リン酸化を指標として検討を続けている。新規変異体を含む V2 受容体変異体に対し、新たな V2 受容体作動薬の作用機構について解析し、アゴニストシャペロン (agonist pharmacochaperone) としての新たな作用を発見した (図 1)<sup>4</sup>。本研究成果は、先天性腎性尿崩症に対する特異的な治療薬開発の萌芽となる可能性がある。

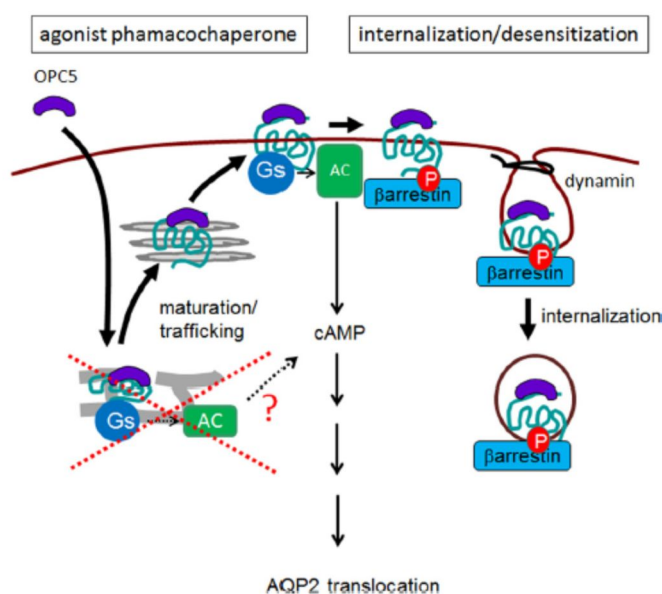


図 1. アゴニストシャペロン OPC5  
OPC5 は、変異 V2 受容体の膜表面への発現を助けることで、AVP と同様に受容体を脱感作/内在化させる負の効果乗り越え、総体として持続的なシグナルを可能とする。

## 文献

1. **Makita N**, Sato J, Manaka K, et al. An acquired hypocalciuric hypercalcemia autoantibody induces allosteric transition among active human Ca-sensing receptor conformations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(13):5443-5448.
2. Takahashi K, **Makita N**, Manaka K, et al. V2 vasopressin receptor (V2R) mutations in partial nephrogenic diabetes insipidus highlight protean agonism of V2R antagonists. *J Biol Chem*. 2012;287(3):2099-2106.
3. **Makita N**, Ando T, Sato J, et al. Cinacalcet corrects biased allosteric modulation of CaSR by AHH autoantibody. *JCI Insight*. 2019;4(8).
4. **Makita N**, Sato T, Yajima-Shoji Y, et al. Analysis of the V2 Vasopressin Receptor (V2R) Mutations Causing Partial Nephrogenic Diabetes Insipidus Highlights a Sustainable Signaling by a Non-peptide V2R Agonist. *J Biol Chem*. 2016;291(43):22460-22471.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Makita Noriko, Ando Takao, Sato Junichiro, Manaka Katsunori, Mitani Koji, Kikuchi Yasuko, Niwa Takayoshi, Ootaki Masanori, Takeba Yuko, Matsumoto Naoki, Kawakami Atsushi, Ogawa Toshihisa, Nangaku Masaomi, Iiri Taroh	4. 巻 4
2. 論文標題 Cinacalcet corrects biased allosteric modulation of CaSR by AHH autoantibody	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e126449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.126449	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 Makita Noriko, Manaka Katsunori, Sato Junichiro, Iiri Taroh	4. 巻 113
2. 論文標題 V2 vasopressin receptor mutations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vitam Horm.	6. 最初と最後の頁 79 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.vh.2019.08.012	査読の有無 無
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 Makita Noriko, Sato Tomohiko, Yajima-Shoji Yuki, Sato Junichiro, Manaka Katsunori, Eda-Hashimoto Makiko, Ootaki Masanori, Matsumoto Naoki, Nangaku Masaomi, Iiri Taroh	4. 巻 291
2. 論文標題 Analysis of the V2 Vasopressin Receptor (V2R) Mutations Causing Partial Nephrogenic Diabetes Insipidus Highlights a Sustainable Signaling by a Non-peptide V2R Agonist	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 22460 ~ 22471
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.M116.733220	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 Aoe Mari, Okada Akira, Usui Tomoko, Manaka Katsunori, Nangaku Masaomi, Makita Noriko	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison between the clinical characteristics of patients with adrenal incidentalomas and those with hypertension-associated adrenal tumors in a single center in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0262	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 Makita Noriko, Manaka Katsunori, Sato Junichiro, Mitani Koji, Nangaku Masaomi, Iiri Taroh	4. 巻 91
2. 論文標題 Bexarotene induced hypothyroidism: Characteristics and therapeutic strategies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Endocrinology	6. 最初と最後の頁 195 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen.13975	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 Arima Hiroshi, Iwama Shintaro, Inaba Hidefumi, Ariyasu Hiroyuki, Makita Noriko, Otsuki Michio, Kageyama Kazunori, Imagawa Akihisa, Akamizu Takashi	4. 巻 66
2. 論文標題 Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 581 ~ 586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0163	査読の有無 無
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 Manaka Katsunori, Sato Junichiro, Kinoshita Yuka, Ito Nobuaki, Fujita Megumi, Iiri Taroh, Nangaku Masaomi, Makita Noriko	4. 巻 66
2. 論文標題 Effectiveness and safety of cinacalcet for primary hyperparathyroidism: a single center experience	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 683 ~ 689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0034	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 Takeuchi Maki, Sato Junichiro, Manaka Katsunori, Tanaka Mariko, Matsui Hotaka, Sato Yusuke, Kume Haruki, Fukayama Masahisa, Iiri Taroh, Nangaku Masaomi, Makita Noriko	4. 巻 66
2. 論文標題 Molecular analysis and literature-based hypothesis of an immunonegative prostate small cell carcinoma causing ectopic ACTH syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 547 ~ 554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0563	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 Kosuke, Leung Angela M., Sugiyama Takehiro, Tsujimoto Tetsuro, Makita Noriko, Nangaku Masaomi, Ritz Beate R.	4. 巻 28
2. 論文標題 Urinary Iodine Concentration and Mortality Among U.S. Adults	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 913 ~ 920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2018.0034	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 有馬寛、赤水尚史、今川彰久、影山和則、大月道夫、有安宏之、稲葉秀文、槇田紀子、岩間信太郎	4. 巻 94
2. 論文標題 Clinical guidelines for endocrine disorders associated with immune checkpoint inhibitors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Folia Endocrinologica Japonica	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrine.94.S.November_1	査読の有無 無
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 Kinoshita Yuka, Ito Nobuaki, Makita Noriko, Nangaku Masaomi, Fukumoto Seiji	4. 巻 64
2. 論文標題 Changes in bone metabolic parameters following oral calcium supplementation in an adult patient with vitamin D-dependent rickets type 2A	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 589 ~ 596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ16-0583	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 Kiryama H, Amiya E, Hatano M, Hosoya Y, Maki H, Nitta D, Saito A, Shiraishi Y, Minatsuki S, Sato T, Murakami H, Uehara M, Manaka K, Makita N, Watanabe M, Komuro I.	4. 巻 96
2. 論文標題 Rapid Improvement of thyroid storm-related hemodynamic collapse by aggressive anti-thyroid therapy including steroid pulse: A case report.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Medicine (Baltimore)	6. 最初と最後の頁 e7053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MD.0000000000007053.	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 Junichiro, Makita Noriko, Iiri Taroh	4. 巻 63
2. 論文標題 Inverse agonism: the classic concept of GPCRs revisited [Review]	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 507 ~ 514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ16-0084	査読の有無 無
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26件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 槇田紀子、間中勝則、佐藤潤一郎、南学正臣、飯利太郎
2. 発表標題 まれな疾患からみえてくる新しい世界
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝Update 11/29, 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子、間中勝則、佐藤潤一郎、竹内牧、南学正臣、飯利太郎
2. 発表標題 薬剤性甲状腺機能障害
3. 学会等名 第62回日本甲状腺学会学術集会 10/11, 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 Ca、P、Mg異常を考える
3. 学会等名 第20回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 9/14, 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 これでわかる内分泌臨床の新たな知見：The JCEM 2018-2019から
3. 学会等名 第19回日本内分泌学会九州支部学術集会 9/7, 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 わたしが何ものでもなかったころのこと
3. 学会等名 第1回九州内分泌・代謝「若手の会」9/6, 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 まれな内分泌疾患の解析から生まれる新しいコンセプト
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー 7/5, 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子、間中勝則、佐藤潤一郎、竹内牧、飯利太朗、南学正臣
2. 発表標題 内科医の考える甲状腺の手術適応
3. 学会等名 第31回日本内分泌外科学会総会 6/14, 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Kazuki Nakai, Yuya Tsurutani, Tomoko Takiguchi, Seishi Matsui, Kouzou Makita, Jun Inoue, Maki Nagata, Noriko Makita, Masaomi Nangaku, Jun Saito, Masao Omura, Tetsuo Nishikawa
2. 発表標題 The Influence of Aldosterone Values in the Tributary Veins of Unresected Adrenal Gland on Primary Aldosteronism Surgical Outcomes.
3. 学会等名 ENDO 2019, New Orleans, 3/23-26, 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子、佐藤潤一郎、間中勝則、江田真紀子、安藤隆雄、山崎肇、矢島隆寛、伊藤崇浩、赤羽貴美子、中井一貴、三谷康二、大石篤郎、南学正臣、飯利太郎
2. 発表標題 後天性低カルシウム尿性高カルシウム血症 (AHH) で見出されたカルシウム感知受容体抗体の機能解析
3. 学会等名 第92日本内分泌学会学術総会 仙台国際センター 5/9, 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 内科からみた原発性副甲状腺機能亢進症
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤潤一郎、槇田紀子、間中勝則、三谷康二、江田真紀子、大和田智彦、南学正臣、飯利太郎
2. 発表標題 新規脂肪分解薬の開発と機能解析
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤潤一郎、槇田紀子、古家美菜絵、間中勝則、飯利太郎、南学正臣 パ シレオチドLARによるインスリン分泌能低下に対してGLP-1受容体作動 薬が著効した1例
2. 発表標題 パ シレオチドLARによるインスリン分泌能低下に対してGLP-1受容体作動 薬が著効した1例
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 間中勝則、槇田紀子、佐藤潤一郎、飯利太郎、南学正臣
2. 発表標題 非典型的進行性骨化性線維異形成症の一例
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第63回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯利太郎、槇田紀子
2. 発表標題 What diseases tell us about GPCRs and G proteins
3. 学会等名 Cardio Renal Diabetes Conference 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 槇田紀子、佐藤潤一郎、三谷康二、間中勝則、江田真紀子、大和田智彦、飯利太郎
2. 発表標題 新規脂肪分解薬の発見と解析
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 分子標的薬を含めた新規抗腫瘍薬と甲状腺機能異常-メカニズムと対策
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 槇田紀子、佐藤知彦、間中勝則、佐藤潤一郎、南学正臣、飯利太朗
2. 発表標題 先天性腎性尿崩症の原因となるV2受容体変異体の解析からみえてきた ユニークなGPCR制御と疾患治療の可能性
3. 学会等名 第14回GPCR研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 提言：内分泌学の過去・現在・未来
3. 学会等名 日本内分泌学会創設90周年記念式典（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大滝正訓、太田有紀、渡辺実、武半優子、槇田紀子、飯利太朗、松本直樹
2. 発表標題 三量体Gタンパク質の構造安定性に関わる相 相互作用解析
3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榎田紀子、佐藤知彦、矢嶋由紀、三谷康二、間中勝則、大石篤郎、佐藤潤一郎、南学正臣、飯利太朗
2. 発表標題 部分型腎性尿崩症の新しい変異の機能解析とV2受容体作動薬のユニークな作用
3. 学会等名 第27回バゾプレシン研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榎田紀子、佐藤潤一郎、間中勝則、南学正臣
2. 発表標題 膀胱がんの発症を契機にピオグリタゾンを一時的中止し、脂肪肝に対する有効性が明らかになった2型糖尿病の一例
3. 学会等名 第630回 日本内科学会関東地方会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Noriko Makita, Tomohiko Sato, Yuki Yajima-Shoji, Junichiro Sato, Katsunori Manaka, Makiko Eda-Hashimoto, Masanori Ootaki, Naoki Matsumoto, Masaomi Nangaku, and Taroh Iiri
2. 発表標題 Analysis of the V2 Vasopressin receptor (V2R) mutations causing partial nephrogenic diabetes insipidus highlights a sustainable signaling by a non-peptide V2R agonist
3. 学会等名 Gordon Research Conference Molecular Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 榎田紀子・飯利太朗
2. 発表標題 GPCRと疾患-新しい調節機構への示唆
3. 学会等名 日本薬学会第137年会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 槇田紀子、飯利太郎
2. 発表標題 GPCRと疾患 新しい調節機構への示唆
3. 学会等名 第1回 日本臨床薬理学会 関東・甲信越地方会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 槇田紀子、石堂雄毅、田中征治、三谷康二、矢嶋由紀、大石篤郎、間中勝則、佐藤潤一郎、南学正臣、飯利太郎
2. 発表標題 部分型腎性尿崩症の原因となるV2受容体変異体の機能解析から得られる新たな治験
3. 学会等名 第89回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 飯利太郎、槇田紀子
2. 発表標題 カルシウム感知受容体：まれな内分泌疾患からGPCRの新しいパラダイムへ
3. 学会等名 第89回日本内分泌学会総会（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計11件

1. 著者名 槇田紀子（分担）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 4
3. 書名 低カルシウム血症（今日の診断指針 ポケット判 第8版）	

1. 著者名 槇田紀子、飯利太郎（分担）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 10
3. 書名 CaSRの歴史：GPCR研究の古典的常識への挑戦の歴史（透析療法ネクストXXVI）	

1. 著者名 槇田紀子、飯利太郎（分担）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 5
3. 書名 家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症（FHH）と後天性低カルシウム尿性高カルシウム血症（AHH） （副甲状腺・骨代謝疾患診療マニュアル 改訂第2版）	

1. 著者名 槇田紀子（企画編集）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 146
3. 書名 内分泌Up To Date（臨床雑誌 内科）	

1. 著者名 槇田紀子（分担）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 最新医学社	5. 総ページ数 681-687
3. 書名 最新医学 自己免疫の関与する内分泌代謝疾患の最前線	

1. 著者名 槇田紀子(分担)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 41-43
3. 書名 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック	

1. 著者名 槇田紀子(分担)	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 974-977
3. 書名 診断力を上げる症例問題集(第10章代謝・内分泌総論)	

1. 著者名 槇田紀子(分担)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 学研メディカル秀潤社	5. 総ページ数 244-247, 260-264
3. 書名 糖尿病・内分泌疾患ビジュアルブック第2版	

1. 著者名 槇田紀子(分担)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 金芳堂	5. 総ページ数 294-298
3. 書名 腎臓・水電解質コンサルタント	

1. 著者名 槇田紀子(分担)	4. 発行年 2018年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 項目87,88
3. 書名 本日の内科外来	

1. 著者名 槇田紀子(企画編集)	4. 発行年 2017年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 167ページ
3. 書名 甲状腺疾患のすべて	

〔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	間中 勝則  (MANAKA Katsunori)  (10700495)	東京大学・医学部附属病院・助教    (12601)	