

平成 26 年 4 月 18 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591332

研究課題名(和文) 転写共役因子 PDIP1 欠損による脂質代謝異常の病態解析と PDIP1 の分子機能解析

研究課題名(英文) Molecular mechanism of dyslipidemia caused by PDIP1 deficiency

研究代表者

佐藤 哲郎 (Sato, Tetsuro)

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40302484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000 円、(間接経費) 1,200,000 円

研究成果の概要(和文)： 生体の発達、分化、ならびに糖・脂質代謝などエネルギー恒常性の維持に重要な役割を果たす核内ホルモン受容体の作用には、転写共役因子が必須である。近年、私達は核内受容体であるペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR $\gamma$ )の新規転写共役因子PDIP1を同定し、このPDIP1を欠損したマウスが高脂肪食摂取による肥満や脂肪肝になりづらいことを見出した。本研究では、PDIP1欠損による抗肥満効果の病態を明らかとし、更にPDIP1に結合する新規転写共役因子を同定し、その脂肪細胞分化における機能解析を行った。

研究成果の概要(英文)： Nuclear hormone receptors play fundamental roles in development, differentiation, and energy homeostasis in a body and require a variety of transcriptional coregulators to exert their function. We recently isolated PDIP1, a novel coregulator of peroxisome proliferator-activated receptor gamma and found that PDIP1 knockout mice are protected against high-fat diet-induced obesity and fatty liver. In the present study, we examined the mechanism underlying the anti-obesity effect of PDIP1 deficiency. In addition, we identified a novel coregulator that interacts with PDIP1 and analyzed its role in adipocyte differentiation.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・脂質代謝異常

キーワード：メタボリック症候群 脂肪肝 転写共役因子 PDIP1 THRAP3 脂肪細胞 ノックアウトマウス

## 1. 研究開始当初の背景

メタボリック症候群は内臓脂肪蓄積を伴う肥満、高血圧、高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症あるいは高血糖といった動脈硬化促進因子が同一個人に集積した病態であり、食生活の欧米化や運動不足によってその患者数は近年増加の一途をたどっている。白色脂肪組織における中性脂肪蓄積許容量を超えた遊離脂肪酸は、肝臓、筋肉あるいは膵細胞に異所性に蓄積してインスリン抵抗性やインスリン分泌不全をきたし、いわゆる脂肪毒性を惹起すること、ならびに白色脂肪細胞から分泌される種々のアディポカインの作用不全がメタボリック症候群の本態と考えられている。一方、同じような生活習慣をとっている全てのヒトがメタボリック症候群に陥るわけではなく、何らかの遺伝的背景がメタボリック症候群発症に重要な役割を果たすことも示唆されている (Lazar MA, *Science*, 307, 2005, Roche HM, *Proc Nut Society*, 64, 2005)。

Peroxisome-proliferator activated receptor $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )は、核内受容体ファミリーに属するリガンド依存性転写因子であり、白色ならびに褐色脂肪細胞の分化・増殖ならびに成熟脂肪細胞機能維持に必須の役割を果たし、生体内脂肪センサーとして機能する事が明らかとなっている。更に近年、マクロファージ特異的 PPAR ノックアウト(KO)マウスの解析から、白色脂肪組織に存在する alternatively activated マクロファージにおける PPAR $\gamma$ がメタボリック症候群の病態に関与する事も示唆されている。生体内における PPAR $\gamma$ の高親和性内因性リガンドの存在は未だ明らかにはなっていないが、2型糖尿病の治療薬であるチアゾリジン系薬剤が PPAR $\gamma$ の合成リガンドとして作用して、インスリン抵抗性改善作用を惹起し、大規模臨床試験においても心血管イベントの二次予防効果をもたらす事が明らかとなっている。他の古典的ステロイド・甲状腺ホルモン受容体同様に、PPAR $\gamma$ による標的遺伝子転写活性化の際には、種々の転写共役因子が PPAR にリクルートされる事が必須である。現在までに CREB-binding protein (CBP)、steroid receptor coactivator (SRC) family、thyroid receptor associating protein 220 (TRAP220 または PBP)、PPAR-interacting protein (PRIP)、PPAR $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )、PGC-1 $\beta$ 、nuclear receptor corepressor (N-CoR)、silencing mediator of retinoid and thyroid hormone receptor (SMRT)といった共役因子が PPAR $\gamma$ に直接結合する事が明らかとなっており、これら共役因子の生理的機能が動物モデルにおいて解析されている。しかしながら、これら PPAR $\gamma$ の転写共役因子群のメタボリック症候群における病的役割に関しては未だ不明な点が多い。

近年私たちは酵母 two-hybrid 法により、

PGC-1と同様に PPAR の DNA 結合領域からヒンジ領域の一部に結合する蛋白として、機能未知の PDIP1 (PPAR DBD-interacting protein1)を単離した。PDIP1 は、ATPase domain、RNase B domain および DNA/RNA helicase motif を有する巨大な分子で、培養細胞系では PPAR のみならず PPAR および PPAR のリガンド依存性転写活性増強作用を示した (*Endocrinology*, 147, 2006)。更に生体内における PDIP1 機能を解析する目的で、私達は PDIP1KO マウスを世界に先駆けて樹立した。各ゲノタイプは正常に出生し、PDIP1 $^{-/-}$ マウスは明らかな解剖学的異常を認めず、標準餌下で摂食量や体重増加も野生型マウス(WT)と同様であった。しかし興味あることに、PDIP1 $^{-/-}$ マウスでは空腹時血清中性脂肪(TG)の有意な低下を認めた。そこで PDIP1 $^{-/-}$ マウスに高脂肪食(HFD)負荷を行い、脂質代謝異常の病態解析を進めた。その結果、PDIP1 $^{-/-}$ マウスはWTに比べて、明らかな肥満抵抗性ならびに脂肪肝抵抗性を呈し、良好な耐糖能を示した。HFD下でも PDIP1 $^{-/-}$ マウスは、有意な低TG血症を呈し、白色脂肪重量と大型白色脂肪細胞数の減少を認めた。HFD下において、WT肝臓 PDIP1 mRNA 発現は増加し、PDIP1 $^{-/-}$ マウス肝臓では、TG合成系酵素群の発現低下に加え、脂肪酸酸化に關与する遺伝子群発現の増加を認め、AMP-activated protein kinase (AMPK)活性化と脂肪酸酸化能亢進を認めた。一方、PDIP1 $^{-/-}$ マウスの褐色脂肪組織における適応熱産生に關与する遺伝子発現、および骨格筋における AMPK 活性化は WT と差を認めなかった。以上の成績より、PDIP1 欠失は肝臓特異的に AMPK を活性化し、TG合成低下および脂肪酸酸化亢進をきたして、HFD誘導性肥満および脂肪肝に対し抵抗性を示すことが示唆された。PDIP1がHFD摂取による肥満増悪性転写共役因子として機能し、メタボリック症候群の新たな治療標的になる可能性が考えられた。

## 2. 研究の目的

以上の PDIP1 KO マウスの表現型は、肝臓において PDIP1 が PPAR の転写共役因子として主に機能し、PPAR や PPAR 機能には dispensable と仮定すると矛盾しないと考えられる。しかしながら、先に述べたように培養細胞における機能解析では、PDIP1 は PPAR のみならず PPAR ならびに PPAR の転写活性化に対しても同様な増強作用を示すことが判明しており、生体内と *in vitro* における PDIP1 機能に解離が存在する。また従来の多くの研究から、転写共役因子は多数の蛋白からなる複合体を形成し、その内因性酵素活性によるヒストン蛋白の特異的アミノ酸残基のエピジェネティックな修飾などにより転写調節を行うことが明らかとなっているが (*Pharmacol Rev*, 2006)、非常に特異的な構造を有する PDIP1 が細胞内でどのよ

うな蛋白複合体を形成し、こういった分子機構で標的遺伝子転写調節を發揮するのが現在のところ不明である。更に、PDIP1 をメタボリック症候群の治療標的と想定した場合に、PDIP1 遺伝子自体の発現調節の解析は必須であると考えられる。

本研究課題では、

(1) PDIP1 の生体内と *in vitro* における機能解離の原因を明らかとするために、WT と PDIP1 KO マウスに PPAR family の各種合成リガンドを投与して、肝臓における遺伝子発現変化をマイクロアレイで網羅的に解析し、PDIP1 の肝臓内 target receptor を明らかとする、

(2) 生化学的手法を用いて新規 PDIP1 結合蛋白を同定し、PDIP1 複合体による標的転写調節機構を明らかとする、

(3) ヒトならびにマウス PDIP1 遺伝子プロモーター領域を単離し、その発現調節機構を解析することを目的とした。

### 3. 研究の方法

PDIP1 による脂質代謝異常の分子病態解析、ならびに転写共役因子としての詳細な機能解析を更に進めるために、以下の研究を研究実施期間において平行して行う。

- (1) 高脂肪食負荷 PDIP1KO マウスに、PPAR 活性化剤であるチアゾリジン系薬剤を投与して、糖・脂質マーカーの変化や、脂肪肝の組織学的変化、および肝臓遺伝子発現変化をマイクロアレイにて網羅的に解析する。
- (2) PDIP1 による転写調節機構の解明のため、新規 PDIP1 結合蛋白を単離し、PDIP1 との相互作用を含めて解析する。
- (3) ヒト PDIP1 遺伝子プロモーターを単離し、プロモーター解析を行う。

### 4. 研究成果

(1) 高脂肪食を負荷した 20~22 週齢の WT および PDIP1 KO 雄マウスに、vehicle あるいはピオグリタゾン (PIO) (10 mg/kg) を 10 日間腹腔内投与し、摂餌量と体重を測定し、ブドウ糖負荷試験 (IPGTT) およびインスリン負荷試験 (ITT) を行った。既報のごとく PDIP1KO マウスは、IPGTT において WT マウスに比較して有意に良好な耐糖能を示した。PIO 投与により、両群間において摂餌量と体重変化に有意差を認めなかった。IPGTT では、両群において PIO は耐糖能の改善傾向を示した。一方、ITT において、PIO は WT マウスにおいて有意にインスリン抵抗性 (InsR) を改善したが、PDIP1KO マウスでは有意な InsR 改善効果を認めなかった。以上の結果より、高脂肪食誘導性肥満における PIO による InsR 改善作用に、転写共役因子 PDIP1 が重要な役割を果たす可能性が示唆された。

(2) 免疫沈降法した蛋白を LC-MS/MS を用いて

アミノ酸解析を行い、白色脂肪細胞において PDIP1 と安定的に結合する蛋白として Mediator 複合体の構成蛋白である thyroid hormone receptor-associated protein 3 (THRAP3) を同定した。培養細胞系において、THRAP3 は PDIP1 と協調的に PPAR によるリガンド依存性転写活性化を増強した。3T3-L1 細胞において siRNA を用いて分化誘導前に THRAP3 をノックダウンすると、成熟脂肪細胞への分化が著しく阻害された。また分化早期に誘導される C/EBP beta、Krox20、KLF5、あるいは C/EBP 遺伝子発現に変化を認めず、成熟脂肪細胞分化に必須である PPAR や C/EBP 遺伝子発現が有意に減弱していた。以上の成績より、THRAP3 は、おそらく PDIP1 と協調的に作用して脂肪細胞分化において重要な役割を果たすことが明らかとなった。(3) ヒト PDIP1 にはアミノ末端の異なる PDIP1 と という 2 つの isoform が存在することからプロモーターも 2 力所存在する可能性がある。ヒト BAC clone を用いてこれら 2 種類のヒト PDIP1 遺伝子 promoter のクローニングに成功した。これらの promoter 領域をルシフェラーゼレポーターベクターに挿入して HeLa 細胞に遺伝子導入すると、強力なプロモーター活性が認められた。現在 PDIP1 promoter 活性に影響を及ぼす薬物のスクリーニング試験を行っている。

### 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 14 件)

Katano-Toki A, Satoh T, Tomaru T, Yoshino S, Ishizuka T, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Tsuchiya T, Saito T, Shimizu H, Hashimoto K, Okada S, Yamada M, Mori M: THRAP3 interacts with HELZ2 and plays a novel role in adipocyte differentiation. *Mol Endocrinol.* 27:769-880, 2013, DOI:10.1210/me.2012-1332 (査読有) Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T, Hashimoto K, Negishi M, Shimomura Y, Kobayashi I, Andou Y, Mori M. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: One year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 98:3280-3287, 2013, DOI: 10.1210/jc.2013-1353. (査読有) Ishida E, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M, Mori M. Thyroid hormone receptor and liver X receptor competitively up-regulate human selective Alzheimer's disease indicator-1 gene expression at the

transcriptional levels. *Biochem Biophys Res Commun.* 432:513-518, 2013, DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.02.023 ( 査読有 )

Hashimoto K, Ishida E, Miura A, Ozawa A, Shibusawa N, **Satoh T**, Okada S, Yamada M, Mori M. Human stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD-1) gene expression is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptor to the gene promoter. *Endocrinology* 154:537-549, 2013, DOI:10.1210/en.2012-1559 ( 査読有 )

Yamada M, Nakajima Y, Taguchi R, Okamura T, Ishii S, Tomaru T, Ozawa A, Shibusawa N, Yoshino S, Toki A, Ishida E, Hashimoto K, **Satoh T**, Mori M. KCNJ5 mutations in aldosterone- and cortisol- co-secreting adrenal adenomas. *Endocr J.* 59:735-741, 2012, URL: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/59/8/59\\_EJ12-0247/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/59/8/59_EJ12-0247/_article) ( 査読有 )

Taguchi R, Yamada M, Nakajima Y, **Satoh T**, Hashimoto K, Shibusawa N, Ozawa A, Okada S, Rokutanda N, Takata D, Koibuchi Y, Horiguchi J, Oyama T, Takeyoshi I, Mori M. Expression and mutations of KCNJ5 mRNA in Japanese patients with aldosterone-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 97:1311-1319, 2012, DOI: 10.1210/jc.2011-2885 ( 査読有 )

Tagaya Y, Osaki A, Miura A, Okada S, Ohshima K, Hashimoto K, Yamada M, **Satoh T**, Shimizu H, Mori M. Secreted Nucleobindin-2 inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Protein Pept Lett.* 2012, 19:997-1004 DOI:10.2174/092986612802084546 ( 査読有 )

Saito T, Okada S, Nohara A, Tagaya Y, Osaki A, Oh-i S, Takahashi H, Tsuchiya T, Hashimoto K, **Satoh T**, Yamada M, Pessin JE, Mori M. Syntaxin4 interacting protein (Synip) binds phosphatidylinositol (3,4,5) triphosphate. *PLoS One.* 7:e42782, 2012, DOI:10.1371/journal.pone.0042782 ( 査読有 )

Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, Shibusawa N, Ozawa A, Tomaru T, Hashimoto K, Saito T, Tsuchiya T, Okada S, **Satoh T**, Mori M. NR4A1 (Nur77) mediates thyrotropin-releasing hormone-induced stimulation of transcription of the

thyrotropin  $\beta$  gene: analysis of TRH knockout mice. *PLoS One.* 7:e40437, 2012, DOI: 10.1371/journal.pone.0040437 ( 査読有 )

Akamizu T, **Satoh T**, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid.* 22:661-679, 2012, DOI: 10.1089/thy.2011.0334. ( 査読有 )

Ishida E, Hashimoto K, Shimizu H, Okada S, **Satoh T**, Kato I, Yamada M, Mori M. Nesfatin-1 induces the phosphorylation levels of cAMP response element-binding protein for intracellular signaling in a neural cell line. *PLoS One.* 7(12):e50918. doi: 10.1371/journal.pone.0050918, 2012 ( 査読有 )

Taguchi R, Yamada M, Horiguchi K, Tomaru T, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Okada S, **Satoh T**, Mori M. Haploinsufficient and predominant expression of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)-related genes, MLL, p27(Kip1) and p18(Ink4C) in endocrine organs. *Biochem Biophys Res Commun.* 415:378-383, 2011, DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.1016 ( 査読有 )

Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, **Satoh T**, Hashimoto K, Ozawa A, Shibusawa N, Okada S, Monden T, Mori M. Cardiovascular complications of patients with aldosteronism associated with autonomous cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 96:2512-2518, 2011, DOI: 10.1210/jc.2010-2743. ( 査読有 )

Hashimoto K, Matsumoto S, Ishida E, Miura A, Horiguchi K, Ozawa A, Shibusawa N, **Satoh T**, Yamada M, Yamada S, Mori M. Liver X receptor- $\alpha/\beta$  expression ratio is increased in ACTH-secreting pituitary adenomas. *Neurosci Lett.* 494:34-37, 2011, DOI: 10.1016/j.neulet.2011.02.048.( 査読有 )

[学会発表](計 43 件)

1. 土岐明子、佐藤哲郎、吉野 聡、登丸琢也、石塚高広、渡邊琢也、石井角保、小澤厚志、渋谷信行、橋本貢士、森 昌朋、山田正信 転写共役因子 HELZ2 のリ

- ン酸化修飾は PPAR 転写活性化増強作用に重要である 第 34 回日本肥満学会、2013 年 10 月 11 日、東京国際フォーラム（東京都）
2. 佐藤哲郎、土岐明子、登丸琢也、吉野 聡、石塚高広、渡邊琢也、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢土、岡田秀一、森 昌朋、山田正信 核内受容体 PPAR の転写共役因子 PDIP1 に会合する新規蛋白の同定とその機能解析 第 34 回日本肥満学会、2013 年 10 月 11 日、東京国際フォーラム（東京都）
  3. 吉野 聡、佐藤哲郎、登丸琢也、土岐明子、渡邊琢也、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢土、佐々木努、北村忠弘、山田正信、森 昌朋 Helz2 ノックアウトマウスは中枢性レプチン抵抗性を示すにもかかわらずメタボリック症候群抵抗性を示す 第 39 回日本神経内分泌学会学術集会 2013 年 9 月 28 日、北九州国際会議場（福岡県）
  4. 登丸琢也、佐藤哲郎、吉野 聡、片野明子、石塚高広、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢土、山田正信 Minigene を用いたレプチン受容体遺伝子の選択的スプライシング機構解明の試み 第 39 回日本神経内分泌学会学術集会 2013 年 9 月 28 日、北九州国際会議場（福岡県）
  5. 土岐明子、佐藤哲郎、登丸琢也、吉野 聡、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢土、山田正信、森 昌朋 マウスレプチン受容体遺伝子の転写および選択的スプライシング調節における転写共役因子 HELZ2 の役割 日本肥満学会第 18 回アディポサイエンス・シンポジウム 2013 年 8 月 24 日、千里サイエンスセンター（大阪府）
  6. 登丸琢也、佐藤哲郎、吉野 聡、片野明子、石塚高広、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢土、岡田秀一、山田正信、森 昌朋 Helicase with zinc finger 2 (Helz2) の脂肪細胞における役割 日本肥満学会第 18 回アディポサイエンス・シンポジウム 2013 年 8 月 24 日、千里サイエンスセンター（大阪府）
  7. Yoshino S, **Satoh T**, Yamada M, Tomaru T, Ishizuka T, Katano-Toki A, Kakizaki S, Ikota H, Mori M, Hashimoto K, Ozawa A, Okada S, Nakazato Y, Matozaki T, Sasaki S, Kitamura T, Mori M. Protection against high-fat induced obesity in Helz2-deficient mice by enhancing hepatic leptin sensitivity, despite central leptin resistance. *Metabolic Signals & Disease. From Cell to Organism*. 2013.8.13 Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, USA
  8. Tomaru T, **Satoh T**, Yoshino S, Katano-Toki A, Ishizuka T, Nakajima Y, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Okada S, Yamada M, Mori M. Roles of Helz2, helicase with zinc finger2, in the maturation of white adipocytes. *Metabolic Signals & Disease. From Cell to Organism*. 2013.8.13 Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, USA
  9. 佐藤哲郎、土岐明子、登丸琢也、吉野 聡、山田正信、森 昌朋 白色脂肪細胞分化に關与する新規因子共役因子の同定とその機能解析 日本肥満学会第 18 回アディポサイエンス・シンポジウム 2013 年 8 月 24 日、千里サイエンスセンター（大阪府）
  10. 佐藤哲郎、片野明子、登丸琢也、吉野 聡、石塚高広、渡邊琢也、下田容子、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢土、岡田秀一、山田正信、森 昌朋 核内受容体 PPAR の転写共役因子 PDIP1 に会合する新規蛋白の同定 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2013 年 5 月 16 日、熊本ホテルキャッスル（熊本県）
  11. 登丸琢也、佐藤哲郎、片野明子、吉野 聡、石塚高広、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢土、山田正信、森 昌朋 核内受容体転写共役因子 PDIP1 は脂肪細胞分化を制御する 第 86 回日本内分分泌学会学術集会 2013 年 4 月 25 日、仙台国際センター（宮城県）
  12. 吉野 聡、佐藤哲郎、片野明子、伊古田勇人、登丸琢也、石塚高広、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢土、山田正信、森 昌朋 PPAR の転写共役因子 PDIP1 に対する特異的家兔ポリクローナル抗体の樹立 第 86 回日本内分分泌学会学術集会 2013 年 4 月 25 日、仙台国際センター（宮城県）
  13. 佐藤哲郎、片野明子、吉野 聡、登丸琢也、石塚高広、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢土、山田正信、森 昌朋 転写共役因子 PDIP1 のリン酸化修飾は PPAR 転写活性化増強作用に重要である 第 33 回日本肥満学会 2012 年 10 月 11 日、ホテルグランヴィア京都（京都府）
  14. 片野明子、佐藤哲郎、登丸琢也、吉野 聡、石塚高広、小澤厚志、渋沢信行、橋もと貢土、岡田秀一、山田正信、森 昌朋 転写共役因子 PDIP1 は TRAP150 と協調して白色脂肪細胞分化を制御する 第 33 回日本肥満学会 2012 年 10 月 11 日、ホテルグランヴィア京都（京都府）
  15. 登丸琢也、佐藤哲郎、吉野 聡、片野明子、石塚高広、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢土、山田正信、森 昌朋 レプチン受容体 isoform における選択的スプライシング分子機構の解析 第 33 回日本肥満学会 2012 年 10 月 11 日、ホテルグランヴィア京都（京都府）
  16. 佐藤哲郎、吉野 聡、登丸琢也、片野明子、石塚高広、小澤厚志、渋沢信行、橋

- 本貢士、山田正信、森 昌朋 PDIP1 は肝臓レプチン受容体遺伝子発現を転写レベルで調節する 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2012 年 5 月 17 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)
17. 登丸琢也、佐藤哲郎、吉野 聡、片野明子、小澤厚志、洪沢信行、橋本貢士、山田正信、森 昌朋 マウスレジスチン遺伝子のスプライスアイソフォームに関する検討 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2012 年 5 月 17 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)
  18. 吉野 聡、佐藤哲郎、登丸琢也、片野明子、清水弘行、岡田秀一、石塚高広、有山泰代、中島康代、石田恵美、田口 亮、小澤厚志、洪沢信行、橋本貢士、山田正信、森 昌朋 PDIP1 ノックアウトマウスは肝臓レプチン受容体活性化により高脂肪食誘導性肥満および脂肪肝抵抗性を示す 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 2012 年 5 月 17 日、パシフィコ横浜 (神奈川県)
  19. 登丸琢也、佐藤哲郎、吉野 聡、片野明子、小澤厚志、洪沢信行、橋本貢士、山田正信、森 昌朋 マウスレジスチン遺伝子のスプライスアイソフォームに関する検討 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 19 日 名古屋国際会議場 (愛知県)
  20. 吉野 聡、佐藤哲郎、登丸琢也、片野明子、石塚高広、小澤厚志、洪沢信行、橋本貢士、山田正信、森 昌朋 PDIP1 ノックアウトマウスの高脂肪食誘導性脂肪肝抵抗性における肝臓レプチン受容体の役割 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 19 日、名古屋国際会議場 (愛知県)
  21. 佐藤哲郎、吉野 聡、登丸琢也、片野明子、石塚高広、小澤厚志、洪沢信行、橋本貢士、山田正信、森 昌朋 PDIP1 は肝臓レプチン受容体遺伝子発現を転写レベルで調節する 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 19 日、名古屋国際会議場 (愛知県)
  22. 片野明子、佐藤哲郎、吉野 聡、登丸琢也、石塚高広、小澤厚志、洪沢信行、橋本貢士、山田正信、森 昌朋 核内受容体転写共役因子 PDIP1 は TRAP150 と協調して遺伝子転写および pre-mRNA 選択的スプライシングを制御する 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 19 日、名古屋国際会議場 (愛知県)
  23. 佐藤哲郎、吉野 聡、片野明子、登丸琢也、石塚高広、小澤厚志、洪沢信行、橋本貢士、山田正信、森 昌朋 マイクロアレイを用いた PDIP1KO マウスにおける高脂肪食誘導性脂肪肝抵抗性の病態解析 第 33 回日本肥満学会 2011 年 9 月 24 日、淡路夢舞台国際会議場 (兵庫県)
  24. 佐藤哲郎 転写共役因子 PDIP1 ノックア

- ウトマウスの高脂肪食誘導による肥満抵抗性分子機構 第 16 回アディポサイエンス研究会シンポジウム 2011 年 8 月 20 日、千里東急ホテル (大阪府)
25. 佐藤哲郎、吉野 聡、片野明子、登丸琢也、石塚高広、小澤厚志、洪沢信行、橋本貢士、山田正信、森 昌朋 メタボローム解析を用いた PDIP1 ノックアウト (KO) マウスにおける高脂肪食誘導性脂肪肝抵抗性の分子病態解析 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011 年 5 月 20 日、札幌プリンスホテル (北海道)
  26. 片野明子、佐藤哲郎、吉野 聡、石塚高広、登丸琢也、小澤厚志、洪沢信行、橋本貢士、門傳 剛、山田正信、森 昌朋 核内受容体 PPAR の転写活性化因子 PDIP1 に結合する新規核蛋白の同定 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011 年 5 月 20 日、札幌プリンスホテル (北海道)
  27. 片野明子、佐藤哲郎、吉野 聡、登丸琢也、石塚高広、田口 亮、小澤厚志、洪沢信行、橋本貢士、山田正信、森 昌朋 核内受容体転写共役因子 PDIP1 に結合する新規核蛋白の同定とその機能解析 第 84 回日本内分泌学会学術集会 2011 年 4 月 23 日、神戸国際会議場 (兵庫県)
  28. 佐藤哲郎、吉野 聡、森 昌朋 核内受容体と内分泌代謝疾患 Update 生体内エネルギー代謝系における核内受容体転写共役因子 PDIP1 の役割 第 84 回日本内分泌学会学術集会 2011 年 4 月 23 日、神戸国際会議場 (兵庫県)

〔図書〕(計 1 件)

佐藤哲郎、登丸琢也 救急・集中治療 クリテikalケアに必要な糖代謝と栄養管理 -SCCM/ASPEN 栄養管理ガイドラインに準拠して. PPAR、599-607, 国元文生特別編集、24:5・6、総合医学社、2012.6.20

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
佐藤 哲郎 (SATO, Tetsuro)  
群馬大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 40302484

(2) 研究分担者  
( )  
研究者番号:

(3) 連携研究者  
( )  
研究者番号: