

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H04051

研究課題名(和文) 脂質の量と質が制御するオルガネラ恒常性の分子機構の解明

研究課題名(英文) Molecular mechanism of organelle homeostasis regulated by quantity and quality of lipids

研究代表者

島野 仁 (SHIMANO, HITOSHI)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：20251241

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,400,000円

研究成果の概要(和文)：脂質代謝を制御する膜結合型転写因子SREBPとCREBHの活性化機構を解析し、これら転写因子の活性化が栄養状態によりダイナミックに変化すること、SREBP-CREBH間のタンパク相互作用があること、この分子機構が脂質異常症および動脈硬化症の発症に関わることを明らかにした。また、肝臓において、ステアリン酸(C18:0)を有するセラミドがインスリンシグナルを阻害すること、C18セラミドの合成には小胞体膜上での脂肪酸伸長酵素Elovl6-セラミド合成酵素複合体および小胞体-脂肪滴コンタクトサイトでの中性脂肪加水分解酵素Pnpla3-セラミド合成酵素複合体が関与することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、脂質制御による生体機能と病態の分子機構を、オルガネラレベルでの脂質の量と質の変化として捉え、その構造も含めた破綻(オルガネラ脂肪毒性)が病態の端緒となることを一部証明できた。本研究成果を踏まえ、今後さらに解析対象を様々な細胞オルガネラレベルに高度化し、エネルギー代謝、シグナル伝達、ストレス応答、増殖・分化など多様なバイオロジーにおいて、どのオルガネラの、どのリピッドが、どの分子をいかに制御しているか、ホメオスタシス(オルガネラリピッドコード)の共通原理を分子レベルで理解したい。

研究成果の概要(英文)：SREBP and CREB3L3 are membrane-bound transcription factors involved in the maintenance of lipid metabolism in the liver. CREB3L3 deficiency results in the accumulation of nuclear SREBP proteins. Because both transcriptional factors share the cleavage system for nuclear transactivation, full-length CREB3L3 and SREBPs in the endoplasmic reticulum (ER) functionally inhibit each other. CREB3L3 promotes the formation of the SREBP-insulin induced gene 1 complex to suppress SREBPs for ER-Golgi transport, resulting in ER retention and inhibition of proteolytic activation at the Golgi and vice versa. ELOVL fatty acid elongase 6 (Elovl6) is responsible for converting C16 saturated and monounsaturated fatty acids into C18 species. Our study demonstrated that C18:0-ceramide suppresses hepatic insulin sensitivity and its production involves the formation of an Elovl6-ceramide synthase 4 (CerS4) complex in the endoplasmic reticulum and a Pnpla3-CerS4 complex on lipid droplets.

研究分野：内分泌・糖尿病

キーワード：多価不飽和脂肪酸 小胞体 ミトコンドリア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膜結合型転写因子 SREBP、CREBH は個別の栄養状態をセンスし、小胞体からゴルジ体へ移動しながら転写因子として成熟し、脂質代謝を転写レベルで制御する。また、SREBP の標的遺伝子 Elov16 は小胞体膜上で脂質合成に預かり、同時に脂肪酸組成制御を担う。これらは脂質の「量」と「質」を検知、制御するシステムで、破綻すると臓器単位で様々な脂肪毒性(リポトキシシティ)病態につながる。しかし、これらのタンパク質が各オルガネラで異なる脂質ホメオスタシスをどのように制御しているのか、また、その制御システムの破綻と脂肪毒性にどのような関係性があるのかについては明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究では、膜結合型転写因子 SREBP、CREBH、脂肪酸組成制御酵素 Elov16 に新規プロテアーゼ R4 を加え、それぞれの遺伝子改変マウスを用い、リポドミクスおよびトランスオミクス、合成生物学を駆使して、脂質の量や質の制御の場を臓器や細胞全体からオルガネラレベルに移し、栄養制御の新しい次元: オルガネラ脂質環境の恒常性維持機構を理解し、その破綻による“オルガネラリポトキシシティ”の分子メカニズムを解明することを目的とした。肥満、脂肪肝・NASH、動脈硬化、がん、細胞の増殖・分化など、各病態場面で鍵となる脂質と責任因子を特定し、栄養制御や肥満病態の生体に還元して臨床応用の標的を定める。

3. 研究の方法

【オルガネラ膜脂質の変化と膜結合型転写因子の活性化】

オルガネラ膜の脂質組成や形態の変化が膜結合型転写因子(SREBP、CREBH)の活性化におよぼす影響とその栄養状態の変化をオルガネラレベルで解析する。また、SREBP-CREBH間のタンパク相互作用の有無、局在制御機構、転写活性化能を評価し、どのような生体膜脂質環境が SREBP、CREBH の活性制御に必須かを同定する。

【新規プロテアーゼによる脂質種依存性 SREBP-1 切断機序の解明と応用】

我々は、多価不飽和脂肪酸が SREBP-1 の活性化を特異的に抑制することを報告し、この反応に関わるプロテアーゼの候補 R4 を見出した。この新規プロテアーゼ R4 による脂質種特異的な SREBP-1 活性化制御機構を解明する。

【Elov16 による脂質の質の制御の生理的意義と作用分子機序の解明】

我々の研究成果から、生体が脂肪酸鎖長(特に C16~C18)を弁別し、Elov16 を介して各細胞・臓器に適切なエネルギー代謝、シグナル伝達、ストレス応答、増殖・分化能を制御していると考えられる。各臓器、疾患における作用メカニズムを知るためには、どの脂質分子の脂肪酸鎖長が重要か、責任因子が何か、その同定が必須である。そこで、Elov16 による脂肪酸の質の制御が、どのオルガネラで、どの脂質クラスの脂肪酸鎖長の違いで、どのような分子メカニズムにより上記の細胞機能を制御するのか、さらにはその破綻がどのようにして各病態を制御するのかを、特にインスリン感受性、ミトコンドリア機能、細胞増殖に着目して解析する。

4. 研究成果

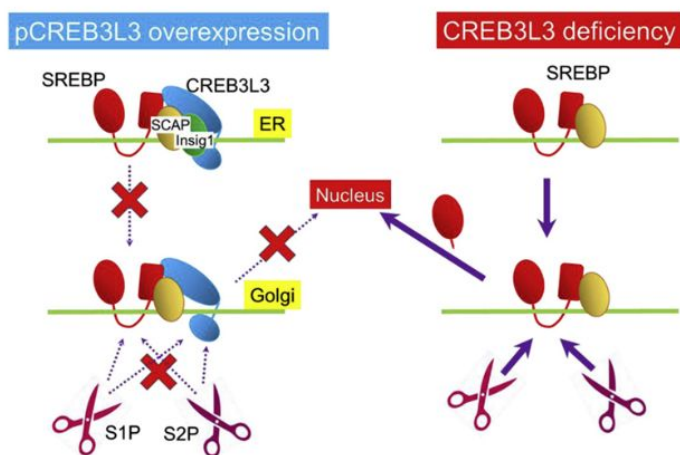


図 1. 転写因子 CREB3L3 と SREBP の相互抑制メカニズム

未成熟型 CREB3L3 と未成熟 SREBP は小胞体膜上で結合するとともに、SREBP 関連分子(SCAP, Insig1)と複合体を形成して小胞体に留まる。また、ゴルジ体へ移行したとしてもタンパク切断酵素(S1P, S2P)による切断を抑制する。そのため、SREBP は核への移行が抑制され、その機能を発揮できない。一方、CREB3L3 が欠損または低下している場合には、これらの抑制が働かず、SREBP の活性化プロセスが進む。

膜結合型転写因子であり、脂質代謝を広範に制御する SREBP および CREBH の活性化(切断)機構におよぼす栄養状態の変化の影響を解析し、これら転写因子の活性化が栄養状態によりダイナミックに変化すること、また小胞体膜において SREBP-CREBH 間のタンパク相互作用があることを明らかにした(図1)。さらに、この分子メカニズムの異常が脂質異常症および動脈硬化症の発症に関わることを明らかにした(*Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021)。今後、各転写因子に結合する活性制御タンパクを同定し、栄養状態、特にオルガネラ脂質の変化に呼応するタンパク複合体形成モデルを明らかにする。

新規プロテアーゼ(R4)による脂質種特異的な SREBP-1 活性化制御機構の解析では、*in vitro* 実験の結果、R4 が飽和脂肪酸による SREBP-1 の活性化を亢進し、不飽和脂肪酸による SREBP-1 活性化抑制にはたらくことを明らかにした。また、マウス肝臓を用いた *in vivo* 実験において、不飽和脂肪酸 EPA による SREBP-1 活性化抑制が R4 ノックアウトマウスでは減弱することから、EPA による SREBP-1 抑制作用に R4 が関わっていることを明らかにした。また、野生型マウスと R4 ノックアウトマウスにウェスタンダイエットを負荷すると、R4 ノックアウトマウスの肝臓では総脂肪酸量が減少し、特に多価不飽和脂肪酸の減少傾向が見られた。脂肪酸合成系遺伝子や多価不飽和脂肪酸合成系遺伝子の発現が R4 ノックアウトマウスでは低下したことから、R4-SREBP-1 経路による脂肪酸合成制御機構を明らかにすることができた。したがって、本プロテアーゼによる SREBP-1 切断活性は脂肪酸の種類に大きく影響を受けることが明らかとなり、小胞体膜脂質環境がこの新規プロテアーゼの活性、構造、SREBP-1 との相互作用におよぼす影響を今後明らかにする。

脂肪酸伸長酵素 Elovl6 による脂質の質的制御では、肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスを用いて、Elovl6 が Pnpla3 と協調して C18 セラミドを介してインスリン感受性を制御すること、C18 セラミドは PP2A の内因性阻害因子 SET/I2PP2A に結合して SET/I2PP2A を PP2A から解離させ、PP2A を活性化させることにより Akt の脱リン酸化を亢進し、インスリン感受性を減弱させること、C18 セラミドの合成には小胞体膜上での Elovl6-セラミド合成酵素複合体および小胞体-脂肪滴コンタクトサイトでの Pnpla3-セラミド合成酵素複合体が関与することを明らかにした(図2、*Hepatology.* 2020)。また、肥満モデル動物である ob/ob マウスと肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスのダブル mutant マウス(ob/ob-LK0 マウス)の肝臓をサンプルにリポミクス解析を実施し、ob/ob マウスに比べて ob/ob-LK0 マウスの肝臓ではミトコンドリア固有のリン脂質であるカルジオリピンが顕著に増加することを発見した。さらに、ob/ob-LK0 マウスの肝臓ではミトコンドリアの形態と機能が改善することも明らかにした。

ミトコンドリアについて、その形態自体が持つ生理的意義を理解するために、任意のタイミングでミトコンドリアの形態を異常形態に近いものへと変化させることができる実験システムを開発した。その結果、ミトコンドリアの形が変わることで、細胞内のトランスクリプトームが変わることが分かった。また本システムについては特許出願も行った。

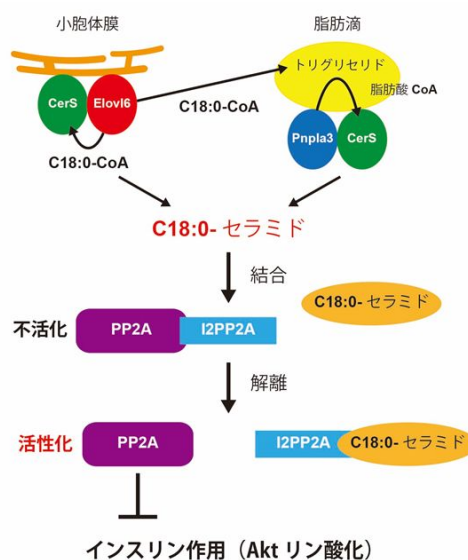


図2. Elovl6を介したC18:0-セラミドの蓄積がインスリン作用を阻害する仕組み

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 in press
2. 論文標題 A new perspective on type 2 diabetes, dyslipidemia, and non-alcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13258.	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 Satoh A, Han SI, Araki M, Nakagawa Y, Ohno H, Mizunoe Y, Kumagai K, Murayama Y, Osaki Y, Iwasaki H, Sekiya M, Konishi M, Itoh N, Matsuzaka T, Sone H, Shimano H.	4. 巻 23(3)
2. 論文標題 CREBH Improves Diet-Induced Obesity, Insulin Resistance, and Metabolic Disturbances by FGF21-Dependent and FGF21-Independent Mechanisms.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience.	6. 最初と最後の頁 100930
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.isci.2020.100930.	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 Mizunoe Y, Kobayashi M, Hoshino S, Tagawa R, Itagawa R, Hoshino A, Okita N, Sudo Y, Nakagawa Y, Shimano H, Higami Y.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Cathepsin B overexpression induces degradation of perilipin 1 to cause lipid metabolism dysfunction in adipocytes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 634
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-57428-6.	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 Kawasaki M, Kambe A, Yamamoto Y, Arulmozhiraja S, Ito S, Nakagawa Y, Tokiwa H, Nakano S, Shimano H.	4. 巻 21(1)
2. 論文標題 Elucidation of Molecular Mechanism of a Selective PPAR Modulator, Pemafibrate, through Combinational Approaches of X-ray Crystallography, Thermodynamic Analysis, and First-Principle Calculations.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 361
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21010361.	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 Ma Y, Sekiya M, Kainoh K, Matsuda T, Iwasaki H, Osaki Y, Sugano Y, Suzuki H, Takeuchi Y, Miyamoto T, Yahagi N, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 523(2)
2. 論文標題 Transcriptional co-repressor CtBP2 orchestrates epithelial-mesenchymal transition through a novel transcriptional holocomplex with OCT1.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 354-360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.070.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuzaka T, Kuba M, Koyasu S, Yamamoto Y, Motomura K, Arulmozhiraja S, Ohno H, Sharma R, Shimura T, Okajima Y, Han SI, Aita Y, Mizunoe Y, Osaki Y, Iwasaki H, Yatch S, Suzuki H, Sone H, Takeuchi Y, Yahagi N, Miyamoto T, Sekiya M, Nakagawa Y, Ema M, Takahashi S, Tokiwa H, Shimano H.	4. 巻 71(5)
2. 論文標題 Hepatocyte ELOVL Fatty Acid Elongase 6 Determines Ceramide Acyl-Chain Length and Hepatic Insulin Sensitivity in Mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology.	6. 最初と最後の頁 1609-1625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.30953.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizunoe Y, Kobayashi M, Tagawa R, Nakagawa Y, Shimano H, Higami Y.	4. 巻 20(15)
2. 論文標題 Association between Lysosomal Dysfunction and Obesity-Related Pathology: A Key Knowledge to Prevent Metabolic Syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 3688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20153688.	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 Fruchart JC, Santos RD, Aguilar-Salinas C, Ishibashi S, Kodama T, Shimano H, Yamashita S, Yokote K, Zambon A, Libby P, et al.	4. 巻 18(1)
2. 論文標題 The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARM) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential : A consensus statement from the International Atherosclerosis Society (IAS) and the Residual Risk Reduction Initiative (R3i) Foundation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovasc Diabetol.	6. 最初と最後の頁 71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12933-019-0864-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sharma R, Matsuzaka T, Kaushik MK, Sugasawa T, Ohno H, Wang Y, Motomura K, Shimura T, Okajima Y, Mizunoe Y, Ma Y, Saber ZM, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Aita Y, Han SI, Takeuchi Y, Yahagi N, Miyamoto T, Sekiya M, Nakagawa Y, Shimano H.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Octacosanol and policosanol prevent high-fat diet-induced obesity and metabolic disorders by activating brown adipose tissue and improving liver metabolism.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 5169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-41631-1.	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 Murayama Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Aita Y, Mehrzad Saber Z, Wada N, Li E, Piao X, Sawada Y, Shikama A, Masuda Y, Nishi-Tatsumi M, Kubota M, Izumida Y, Miyamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sugano Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yagyu H, Kawakami Y, Shimano H.	4. 巻 593(4)
2. 論文標題 Glucocorticoid receptor suppresses gene expression of Rev-erb (Nr1d1) through interaction with the CLOCK complex.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 423-432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13328.	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 Shichino S, Ueha S, Hashimoto S, Otsuji M, Abe J, Tsukui T, Deshimaru S, Nakajima T, Kosugi-Kanaya M, Shand FH, Inagaki Y, Shimano H, Matsushima K.	4. 巻 4(1)
2. 論文標題 Transcriptome network analysis identifies protective role of the LXR/SREBP-1c axis in murine pulmonary fibrosis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JCI Insight.	6. 最初と最後の頁 122163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.122163.	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 Nakamura Y, Matsuzaka T, Tahara-Hanaoka S, Shibuya K, Shimano H, Nakahashi-Oda C, Shibuya A.	4. 巻 9(12)
2. 論文標題 Elovl6 regulates mechanical damage-induced keratinocyte death and skin inflammation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Death Dis.	6. 最初と最後の頁 1181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-018-1226-1.	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 Sladek V, Tokiwa H, Shimano H, Shigeta Y.	4. 巻 14(12)
2. 論文標題 Protein Residue Networks from Energetic and Geometric Data: Are They Identical?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Chem Theory Comput.	6. 最初と最後の頁 6623-6631
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jctc.8b00733.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Araki M, Nakagawa Y, Oishi A, Han SI, Wang Y, Kumagai K, Ohno H, Mizunoe Y, Iwasaki H, Sekiya M, Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 19(7)
2. 論文標題 Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Agonist Pemafibrate Protects against Diet-Induced Obesity in Mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E2148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19072148.	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 Li N, Li M, Hong W, Shao J, Xu H, Shimano H, Lu J, Xu Y.	4. 巻 1864
2. 論文標題 Brg1 regulates pro-lipogenic transcription by modulating SREBP activity in hepatocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.	6. 最初と最後の頁 2881-2889
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2018.05.022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakagawa Y, Shimano H.	4. 巻 19(5)
2. 論文標題 CREBH Regulates Systemic Glucose and Lipid Metabolism.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 E1396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19051396.	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 Ohno H, Matsuzaka T, Tang N, Sharma R, Motomura K, Shimura T, Satoh A, Han SI, Takeuchi Y, Aita Y, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Sekiya M, Nakagawa Y, Sone H, Yahagi N, Yamada N, Higami Y, Shimano H.	4. 巻 159(6)
2. 論文標題 Transgenic Mice Overexpressing SREBP-1a in Male ob/ob Mice Exhibit Lipodystrophy and Exacerbate Insulin Resistance.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology.	6. 最初と最後の頁 2308-2323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2017-03179.	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 Yamamoto Y, Takei K, Arulmozhiraja S, Sladek V, Matsuo N, Han SI, Matsuzaka T, Sekiya M, Tokiwa T, Shoji M, Shigeta Y, Nakagawa Y, Tokiwa H, Shimano H.	4. 巻 499(2)
2. 論文標題 Molecular association model of PPAR and its new specific and efficient ligand, pemafibrate: Structural basis for SPPARM .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 239-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.03.135.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Karasawa T, Kawashima A, Usui-Kawanishi F, Watanabe S, Kimura H, Kamata R, Shirasuna K, Koyama Y, Sato-Tomita A, Matsuzaka T, Tomoda H, Park SY, Shibayama N, Shimano H, Kasahara T, Takahashi M.	4. 巻 38(4)
2. 論文標題 Saturated Fatty Acids Undergo Intracellular Crystallization and Activate the NLRP3 Inflammasome in Macrophages.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 744-756
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.117.310581.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 島野仁
2. 発表標題 心血管疾患のリスク病態としてのNAFLD/NASH (合同シンポジウム)
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 島野仁
2. 発表標題 脂質の量と質の変容がもたらす臓器病態と栄養戦略（特別講演）
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hitoshi Shimano
2. 発表標題 A novel aspect of fatty acid chain length in lipotoxicity: Lessons from Elovl6 KO mice
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motohiro Sekiya, Hitoshi Shimano, Gokhan Hotamisligil
2. 発表標題 A metabolite sensor CtBP2 integrates metabolic flux to orchestrate glucose and lipid homeostasis in liver
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松坂賢、島野仁
2. 発表標題 脂肪酸伸長酵素Elovl6による脂肪酸の質の制御と組織内蓄積脂肪
3. 学会等名 第40回日本臨床栄養学会総会・第39回日本臨床栄養協会総会 第16回大連合大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 島野仁、大崎芳典、村山友樹、水之江雄平、中川嘉
2. 発表標題 骨格筋特異的HMG-CoA還元酵素ノックアウトマウスにおける筋障害メカニズム
3. 学会等名 第4回日本筋学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関谷元博、菅澤威仁、馬 洋、戒能賢太、関根七海、Gokhan Hotamisligil、島野仁
2. 発表標題 代謝産物センサーによる新しい脂質・糖代謝制御システムの解明と医療応用
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川嘉、韓松伊、大石麻代、王雨農、関谷元博、松坂賢、島野仁
2. 発表標題 転写因子CREBHの未成熟型・成熟型による動脈硬化形成に対する二重支配の分子メカニズム
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松坂賢、島野仁
2. 発表標題 脂肪酸の質的变化による脂質代謝、エネルギー代謝
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 生細胞内論理ゲートによるオルガネラの形態操作法	発明者 宮本崇史、松坂賢、 島野仁	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-211266	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科 https://www.u-tsukuba-endocrinology.jp/ 筑波大学内分泌代謝・糖尿病内科 https://www.u-tsukuba-endocrinology.jp/

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	松坂 賢 (Matsuzaka Takashi) (70400679)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	関谷 元博 (Sekiya Motohiro) (50420245)	筑波大学・医学医療系・准教授 (12102)	
研究分担者	韓 松伊 (Han Song-iee) (80729541)	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・研究員 (12102)	
研究分担者	中川 嘉 (Nakagawa Yoshimi) (80361351)	筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授 (12102)	

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
---------	---------