

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：12102

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21611

研究課題名(和文)脳形成におけるコレステロール合成系の生理意義の確定と病態への応用

研究課題名(英文) Determination of physiological significance of cholesterol synthesis system in brain formation and its application to pathological conditions

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) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：脳のコレステロールは血液脳関門のため、内因性のコレステロール合成による供給に依存していると考えられていたが、実証はされていなかった。そこでコレステロール合成経路の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素(HMGCR)を脳特異的に欠損させたマウス(Nestin-Cre HMGCR KO)を作製したところ、Nestin-Cre HMGCR KOマウスは脳底部以外が原器のみでほとんど欠損し、生後間もなく死亡した。本研究では脳形成や神経新生に内因性コレステロール合成が重要である点とその分子メカニズムを明らかにしている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳細胞は脂質に富み特にコレステロールは脳形成に必須とされているが、その生合成系酵素を欠損させることにより大脳や小脳の形成に必須であることを明確に示すことができた。またニューロンとアストロサイトの関与についても示唆に富むデータが得られた。我々が作成した3種のHmgcr BKOをさらに解析することにより、いまままで謎であった神経新生に関するコレステロールの関与が明らかになり、認知症をはじめとする神経精神疾患、脳の高次機能に対する脳コレステロールの新しい臨床的アプローチが期待される。

研究成果の概要(英文)：Due to blood-brain-barrier, supply for cholesterol in brain has been thought to depend upon endogenous synthesis of cholesterol, which has not been precisely proved. We created brain-specific KO mice of HMGCR, a rate-limiting enzyme for biosynthetic pathway of cholesterol (Nestin-Cre HMGCR KO). Nestin-Cre HMGCR KO exhibited complete deficiency of brain, especially brain cortex except brain stem, and died soon after birth. We proved the hypothesis that endogenous cholesterol is crucial for brain formation and neurogenesis, and clarified the molecular mechanism by the primary culture and neurosphere experiments.

研究分野：脂質代謝

キーワード：コレステロール 神経分化 HMGCoA還元酵素 脳形成 ニューロン アストロサイト 神経新生

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは脂肪酸・コレステロール合成を統括する転写因子 Sterol regulatory element binding protein (SREBP)の解析を行ってきた。SREBP のバリエーションの一つ SREBP-2 がコレステロール合成系遺伝子の発現を調節し、脂質異常症の発症に関わることを明らかにし、コレステロールが生命現象全体に大きく寄与することを実感してきた。SREBP-2 の標的遺伝子の1つに Hydroxyl-methyl-glutaryl-Co-A reductase (HMGCR) HMGCR 還元酵素があり、研究代表者らはこの酵素の個体レベルでの機能を明らかにするため、HMGCR を全身で欠損した。しかしながら、このマウスは胎生致死であった(Ohashi JBC 2004)。そのため、組織特異的なノックアウトマウスをさせなくては HMGCR の個体レベルでの生理的な機能は明らかにできないと認識させられた。

HMGCR は脂質異常症治療薬スタチンの標的遺伝子である。スタチンは HMGCR の機能を阻害し、コレステロール合成を抑制し、血中コレステロール値を効果的に低下させる。そのため、スタチンは世界各国で汎用されてきている。しかしながら、副作用として横紋筋融解症を発症させ、重篤化すると死に至らしめてしまう。それにも関わらず、その発症メカニズムについては未だ明確な答えは出していない。そのため、研究代表者らはスタチンの標的である HMGCR を骨格筋でノックアウトしたマウスを作成した。想定通りに骨格筋細胞は生存できず、細胞死と再生を繰り返す横紋筋融解症を呈したこのマウスの骨格筋細胞は細胞死が誘導されたため、筋肉が委縮した(Osaki BBRC 2015)。このように研究代表者らは個体レベルでのコレステロールの生理的意義を初めて実証した。

コレステロール分子自体は動物細胞にとっては生体膜の構成物質であるとともに、様々な生命現象に関わる重要な化合物である。脳はコレステロール含量の多い組織の一つであり、個体で最も重要な組織である。脳のコレステロールの90%は脳内で合成される。それは血中のコレステロールは脳血管関門を通過できないためである。そのため、コレステロールが原因となる脳に関連する病態は脳内コレステロール合成に起因することになる。さらにコレステロール含量の多い組織の一つであり、個体で最も重要な組織、“脳”で HMGCR をノックアウトするマウスを作成した。このマウスは脳が形成されず、生後すぐに死亡してしまう結果をすでに得ている(未発表)。また、初代培養を用いた解析ではニューロン細胞への分化に異常が観察されている(未発表)。

2. 研究の目的

本課題ではさらに脂質を多く含む脳に着目し、脳で HMGCR を欠損し、脳でコレステロールが作れないマウスを作成し、脳におけるコレステロール合成の重要性について個体レベルで検討した。作成した脳特異的 HMGCR ノックアウト(KO)マウスは胎児期の脳形成に異常があり、脳の大部分が形成されない。脳の発生・分化における脳内・細胞内コレステロール合成の意義をニューロンとアストロサイトの機能分化に視点をおきながら本課題では明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) Nestin-Cre HMGCR KO マウスの解析

マウスの表現型 (Nestin-Cre HMGCR KO マウス)

Nestin Cre マウスと HMGCR flox マウスを掛け合わせ、神経幹細胞で特異的に HMGCR がノックアウトされるマウスを作成した。P0 の脳をホルマリンで固定し、パラフィン切片を作成した後、ヘマトキシリンエオジン染色を行った。胎生期 (12.5 日 (E12.5)、14.5 日 (E14.5)、16.5 日 (E16.5))、出生直後 (P0) において体重、脳重量、脳コレステロールの測定を行った。

免疫蛍光染色 (Nestin-Cre HMGCR KO マウス)

Nestin-Cre マウスと HMGCR flox マウスを掛け合わせ、E14.5、P0 のマウスの脳をホルマリンで固定し、パラフィン切片を作成した。その後、Ki67、cleaved caspase-3 で免疫蛍光染色を行った。

初代神経細胞培養 (Nestin-Cre HMGCR KO マウス)

Nestin-Cre マウスと HMGCR flox マウスを掛け合わせ、胎生 14.5 日 (E14.5) の胎仔脳の脳皮質を用いて、初代培養を行った。FBS 0%のニューロン条件と、血清添加 (FBS 5%)、メバロン酸添加、LDL 添加でのレスキュー実験を行った。TUJ1, GFAP, DAPI を用いて免疫蛍光染色を行い、細胞を観察した。

ニューロスフェアアッセイ (Nestin-Cre HMGCR KO マウス)

Nestin-Cre マウスと HMGCR flox マウスを掛け合わせ、胎生 14.5 日 (E14.5) の胎仔脳の脳皮質を用いて、ニューロスフェアアッセイを行った。

メバロン酸添加、LDL 添加でのレスキュー実験を行った。

RNA シークエンス (Nestin-Cre HMGCR KO マウス)

Nestin-Cre マウスと HMGCR flox マウスを掛け合わせ、胎生 14.5 日 (E14.5) および胎生 16.5 日 (E16.5) の胎仔脳の脳皮質を用いて、RNA シークエンスでの網羅的な解析を行った。

(2) Synapsin-Cre HMGCR KO マウスの解析

マウスの表現型 (Synapsin-Cre HMGCR KO マウス)

Synapsin-Cre マウスと HMGCR flox マウスを掛け合わせ、神経細胞で特異的に HMGCR がノックアウトされるマウスを作成した。

初代神経細胞培養 (Synapsin-Cre HMGCR KO マウス)

Synapsin-Cre マウスと HMGCR flox マウスを掛け合わせ、胎生 14.5 日 (E14.5) の胎仔脳の大脳皮質を用いて、初代培養を行った。FBS 0% のニューロン条件と、血清添加 (FBS 5%)、メバロン酸添加、LDL 添加でのレスキュー実験を行った。TUJ1, GFAP, DAPI を用いて免疫蛍光染色を行い、細胞を観察した。

(3) GFAP-Cre HMGCR KO マウスの解析

マウスの表現型 (GFAP-Cre HMGCR KO マウス)

GFAP-Cre マウスと HMGCR flox マウスを掛け合わせ、アストロサイトで特異的に HMGCR がノックアウトされるマウスを作成した。

(4) Synapsin-/GFAP-Cre HMGCR KO マウスの解析

マウスの表現型 (Synapsin-/GFAP-Cre HMGCR KO マウス)

Synapsin-Cre マウス、GFAP-Cre マウスと HMGCR flox マウスを掛け合わせ、神経細胞とアストロサイトの両方で特異的に HMGCR がノックアウトされるマウスを作成した。

4 . 研究成果

(1) Nestin-Cre HMGCR KO マウスの解析

マウスの表現型 (Nestin-Cre HMGCR KO マウス)

脳特異的ノックアウトマウス (Nestin-Cre HMGCR KO マウス) は、ホモ接合体では脳が著明に低形成となった。ヘテロ接合体では明らかなフェノタイプを示さなかった。

Nestin-Cre HMGCR KO マウスは、胎生致死ではないが、出生後 3 日以内に死亡した。

Nestin-Cre HMGCR KO マウスの出生直後 (P0) の仔は、コントロールと比較し、体重に差は認めなかったが、脳重量は著明に低下を認めた。病理像では、大脳皮質と小脳で著明な低形成を認めた。大脳皮質では、6 層構造が形成されず障害されていた。

胎生期 (12.5 日 (E12.5)、14.5 日 (E14.5)、16.5 日 (E16.5))、出生直後 (P0) において、体重については、Nestin-Cre HMGCR KO マウスでコントロールと差を認めなかった。脳重量、脳コレステロールについては、Nestin-Cre HMGCR KO マウスでコントロールと比較し、E14.5 以降で低下を認めた。

免疫蛍光染色 (Nestin-Cre HMGCR KO マウス)

Ki67 染色においては、P0 の Nestin-Cre HMGCR KO マウスで染色細胞数の減少を認め、細胞増殖の障害が示唆された。E14.5 では、Nestin-Cre HMGCR KO マウスとコントロールで差は認めなかった。cleaved caspase-3 では、染色細胞数に差は認めなかった。

初代神経細胞培養 (Nestin-Cre HMGCR KO マウス)

コントロール細胞と比較し、Nestin-Cre HMGCR KO マウス細胞では、神経細胞の突起伸長が著明に障害された。血清添加、メバロン酸、LDL 添加を行うと、KO 細胞の突起伸長が改善した。Nestin-Cre HMGCR KO マウス細胞での突起伸長の障害には、コレステロール欠乏が関連している可能性が示唆された。

ニューロスフェアアッセイ (Nestin-Cre HMGCR KO マウス)

Nestin-Cre HMGCR KO マウス細胞のニューロスフェアは、形の異常を認めた。また、コントロールと比較し、大きさや数の減少を認め、幹細胞の障害が示唆された。Nestin-Cre HMGCR KO マウス細胞に、メバロン酸、LDL を添加すると、ニューロスフェアの形の異常が回復した。また、ニューロスフェアの大きさも回復した。

RNA シークエンス (Nestin-Cre HMGCR KO マウス)

E14.5 では、コントロールと Nestin-Cre HMGCR KO マウスを比較し、345 遺伝子に差を認めた (カットオフ : Fold Change 2 以上、EDGE test 0.05 以下)。345 遺伝子のうち、33 遺伝子が KO で低下し、312 遺伝子が KO で増加していた。低下遺伝子の中に、脳形成にも関わる Tcf712 などが含まれた。E16.5 では、コントロールと Nestin-Cre HMGCR KO マウスを比較し、83 遺伝子に差を認めた (カットオフ : Fold Change 2 以上、EDGE test 0.05 以下)。83 遺伝子のうち、3 遺伝子が KO で低下し、80 遺伝子が KO で増加していた。E16.5 では、E14.5 と比較し、差を認めた遺伝子が少なく、E14.5 で認めた Tcf712 など認めなかった。

(2) Synapsin-Cre HMGCR KO マウスの解析

マウスの表現型 (Synapsin-Cre HMGCR KO マウス)

神経細胞特異的ノックアウトマウス (Synapsin-Cre HMGCR KO マウス) は、コントロールと比較し、脳重量に差は認めなかった。Synapsin-Cre HMGCR KO マウスでは、Nestin-Cre HMGCR KO マウスで認めたような、脳の低形成は認めなかった。Synapsin-Cre HMGCR KO マウスは、胎生致死ではないが、出生後 9 日以内に死亡した。

初代神経細胞培養 (Synapsin-Cre HMGCR KO マウス)

コントロール細胞と Synapsin-Cre HMGCR KO マウス細胞で、神経細胞の突起伸長や形成に差を認めなかった。Nestin-Cre HMGCR KO マウス細胞で認めたような、神経細胞の突起伸長障害は認めなかった。Synapsin-Cre HMGCR 細胞で突起伸長が障害されなかったことから、Nestin-Cre HMGCR KO 細胞で認めた神経細胞の突起伸長障害には、幹細胞が関連している可能性が示唆された。

(3) GFAP-Cre HMGCR KO マウスの解析

アストロサイト特異的のノックアウトマウス (GFAP-Cre HMGCR KO マウス) は、コントロールと比較し、脳重量に差は認めなかった。GFAP-Cre HMGCR KO マウスでは、Nestin-Cre HMGCR KO マウスで認めたような、脳の低形成は認めなかった。GFAP-Cre HMGCR KO マウスは、1年以上長期生存するが、出生後6ヶ月頃に運動障害を生じた。

(4) Synapsin-Cre + GFAP-Cre HMGCR KO マウスの解析

神経細胞とアストロサイトの両方で特異的に HMGCR がノックアウトされるマウス (Synapsin-/GFAP-Cre HMGCR KO マウス) は、コントロールと比較し、脳重量に差は認めなかった。Nestin-Cre HMGCR KO マウスで認めたような、脳の低形成は認めなかった。Synapsin-/GFAP-Cre HMGCR KO マウスは、胎生致死ではないが、Synapsin-Cre HMGCR KO マウスと同様に、出生後9日以内に死亡した。神経細胞およびアストロサイトを共に HMGCR を欠損しても、Nestin-Cre HMGCR KO マウスのような脳の低形成を示さなかったことから、脳の低形成の原因は、幹細胞にあることが示唆された。

脳のコレステロールは血液脳関門のため、内因性のコレステロール合成による供給に依存していると考えられていたが、実証はされていなかった。脳特異的に欠損させたマウス (Nestin-Cre HMGCR KOH) を作製したところ、Nestin-Cre HMGCR KO マウスは脳底部以外が原器のみでほとんど欠損し、生後間もなく死亡した。興味深いことに Synapsin-Cre を用いたニューロン特異的あるいは GFAP-Cre 用いたグリア細胞特異的に、さらに両方を欠損させても脳形成に異常は認められなかった。したがって、脳形成における HMGCR の重要性は、ニューロンかアストロサイトの細胞特異性よりも、ネスチンが発現する神経新生の時期特異性が重要と推測された。現在、ニューロスフェア形成実験で HMGCR の神経発生における重要性が確認されつつある。一方、Nestin-Cre HMGCR KO マウスの初代培養細胞では、神経樹状突起の伸長など神経系への分化異常が LDL コレステロールの補充でレスキューできることから、本表現型ではコレステロールが鍵をにぎっていることが明白である。HMGCR、そして細胞内コレステロール欠損による細胞膜やマイクロドメインの異常と神経発生に必要な Notch、Wnt、SHH などのシグナルとの連動性を検討中である。また、うつ病やアルツハイマー型認知症では、脳内コレステロールの低下が発症に関与していること、脳特異的な Hmgcr の欠損を生後誘導させると行動異常が観察されることから、本研究成果を脳神経系疾患の病態シグナチュアの同定へと展開させる予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, Shima T, Uchino K, Fujiwara N, Senokuchi T, Kon K, Sasako T, Tani ai M, Kawaguchi T, Inoue H, Watada H, Kubota N, Shimano H, Kaneko S, Hashimoto E, Watanabe S, Shiota G, Ueki K, Kashiwabara K, Matsuyama Y, Tanaka H, Kasuga M, Araki E, Koike K; LUCID study investigators.	4. 巻 56
2. 論文標題 Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 261 ~ 273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-020-01754-z	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 Ueki K, Tanizawa Y, Nakamura J, Yamada Y, Inagaki N, Watada H, Shimomura I, Nishimura R, Miyoshi H, Abiko A, Katagiri H, Hayashi M, Shimada A, Naruse K, Fujimoto S, Fujiwara M, Shikata K, Okada Y, Araki E, Yamazaki T, Kadowaki T; J-BRAND Registry Group.	4. 巻 9
2. 論文標題 Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Research & Care	6. 最初と最後の頁 e001787 ~ e001787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjdr-2020-001787	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 Osawa Taeko, Fujihara Kazuya, Harada Yamada Mayuko, Yamamoto Masahiko, Kitazawa Masaru, Matsubayashi Yasuhiro, Iwanaga Midori, Yamada Takaho, Seida Hiroyasu, Kodama Satoru, Nakagawa Yoshimi, Shimano Hitoshi, Sone Hirohito	4. 巻 69
2. 論文標題 Severity of hypertension as a predictor of initiation of dialysis among study participants with and without diabetes mellitus	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Medicine	6. 最初と最後の頁 724 ~ 729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jim-2020-001489	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 Yoshimi, Wang Yunong, Han Song-iee, Okuda Kanako, Oishi Asayo, Yagishita Yuka, Kumagai Kae, Ohno Hiroshi, Osaki Yoshinori, Mizunoe Yuhei, Araki Masaya, Murayama Yuki, Iwasaki Hitoshi, Konishi Morichika, Itoh Nobuyuki, Matsuzaka Takashi, Sone Hirohito, Yamada Nobuhiro, Shimano Hitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Enterohepatic Transcription Factor CREB3L3 Protects Atherosclerosis via SREBP Competitive Inhibition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 949 ~ 971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jcmgh.2020.11.004	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 Shimizu Yoshio, Tamura Takafumi, Kemmochi Akira, Owada Yohei, Ozawa Yusuke, Hisakura Katsuji, Matsuzaka Takashi, Shimano Hitoshi, Nakano Noriyuki, Sakashita Shingo, Oda Tatsuya, Ohkohchi Nobuhiro	4. 巻 36
2. 論文標題 Oxidative stress and Liver X Receptor agonist induce hepatocellular carcinoma in Non alcoholic steatohepatitis model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 800 ~ 810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.15239	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 Yamashita S, Masuda D, Akishita M, Arai H, Asada Y, Dobashi K, Egashira K, Harada-Shiba M, Hirata K, Ishibashi S, Kajinami K, Kinoshita M, Kozaki K, Kuzuya M, Ogura M, Okamura T, Sato K, Shimano H, Tsukamoto K, Yokode M, Yokote K, Yoshida M.	4. 巻 27
2. 論文標題 Guidelines on the Clinical Evaluation of Medicinal Products for Treatment of Dyslipidemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1246 ~ 1254
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.CR004	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 Kodama Satoru, Fujihara Kazuya, Horikawa Chika, Sato Takaaki, Iwanaga Midori, Yamada Takaho, Kato Kiminori, Watanabe Kenichi, Shimano Hitoshi, Izumi Tohru, Sone Hirohito	4. 巻 7
2. 論文標題 Diabetes mellitus and risk of new onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 2146 ~ 2174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12782	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 Kobayashi Masaki, Uta Seira, Otsubo Minami, Deguchi Yusuke, Tagawa Ryoma, Mizunoe Yuhei, Nakagawa Yoshimi, Shimano Hitoshi, Higami Yoshikazu	4. 巻 12
2. 論文標題 Srebp-1c/Fgf21/Pgc-1 Axis Regulated by Leptin Signaling in Adipocytes? Possible Mechanism of Caloric Restriction-Associated Metabolic Remodeling of White Adipose Tissue	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2054 ~ 2054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12072054	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 Sekiya Motohiro, Matsuda Takaaki, Yamamoto Yuki, Furuta Yasuhisa, Ohyama Mariko, Murayama Yuki, Sugano Yoko, Ohsaki Yoshinori, Iwasaki Hitoshi, Yahagi Naoya, Yatoh Shigeru, Suzuki Hiroaki, Shimano Hitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Deciphering genetic signatures by whole exome sequencing in a case of co-prevalence of severe renal hypouricemia and diabetes with impaired insulin secretion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Medical Genetics	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) 10.1186/s12881-020-01031-z	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 Takashi, Shimano Hitoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 New perspective on type 2 diabetes, dyslipidemia and non-alcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 532 ~ 534
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, Yatoh 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
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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中川 嘉, 王 雨農, 韓 松伊, 水之江 雄平, 荒木 雅弥, 関谷 元博, 松坂 賢, 島野 仁
2. 発表標題 腸肝転写因子CREBHはSREBPの活性を制御し、動脈硬化発症を抑制する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松坂 賢, 久芳 素子, 小安 さおり, 本村 香織, 大野 博, Rahul Sharma, 武内 謙憲, 矢作 直也, 宮本 崇史, 関谷 元博, 中川 嘉, 島野 仁
2. 発表標題 肝臓特異的Elovl6欠損マウスの肝臓ではC18-ceramideが減少することによりインスリン感受性が亢進する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 戒能 賢太, 関谷 元博, 松田 高明, 馬 洋, 島野 仁
2. 発表標題 メタボリックシンドロームの病態形成に重要と考えられる代謝産物センサー分子CtBP2の活性化化合物の探索
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 武内 謙憲, 矢作 直也, 會田 雄一, 村山 友樹, Saber Zahra Mehrzad, 何 敏熙, 呼延 宜人, 升田 紫, 泉田 欣彦, 島野 仁, 筑波大学医学医療系ニュートリゲノミクス・リサーチグループ
2. 発表標題 生体イメージングで迫る糖・脂質代謝に重要なKLF15遺伝子発現制御機構の解明
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島野 仁
2. 発表標題 コレステロールとトリグリセリド2020 revisit
3. 学会等名 第35回 日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島野 仁, 松坂 賢, 関谷 元博, 宮本 崇史
2. 発表標題 学際研究で切り拓く脂質とアミノ酸のメタボダイナミズム 脂肪酸の量と質とセンシングの視点からみた脂質多様性とメタボダイナミズム
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 荒木 雅弥, 中川 嘉, 韓 松伊, 水之江 雄平, 王 農雨, 松坂 賢, 関谷 元博, 矢作 直也, 島野 仁
2. 発表標題 転写因子SREBP-1aによる腸管内脂質制御が腸管内部構造に与える影響の検討
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 島野 仁
2. 発表標題 動脈硬化とNAFLD共通病態を脂質代謝からみつめる
3. 学会等名 第 56 回 日本肝臓学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松坂 賢(筑波大学 医学医療系内分泌代謝糖尿病内科), 島野 仁
2. 発表標題 血中脂質研究の今 セラミドの脂肪酸鎖長によるインスリン感受性制御機構と血中脂質
3. 学会等名 第62回 日本脂質生化学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学内分泌代謝・糖尿病内科 https://www.u-tsubu-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	中川 嘉 (Nakagawa Yoshimi) (80361351)	富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授 (13201)	

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