

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02541

研究課題名(和文) Elovl6による脂肪酸の質的変容が起こす多臓器代謝病態と脳行動異常のメカニズム

研究課題名(英文) The molecular mechanism of organ metabolic disease state and abnormal brain function caused by Elovl6-mediated qualitative changes of fatty acids

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) 31,900,000円

研究成果の概要(和文)：肝臓特異的Elovl6欠損マウスは高ショ糖食の給餌や肥満モデルob/obマウスとの交配により、対照マウスに比べてインスリン感受性が亢進した。肝臓のトランスクリプトーム解析およびリポミクス解析により、Elovl6欠損およびインスリン感受性と相関する遺伝子Xおよび脂質Yを見出し、これらが肝臓のインスリン感受性を制御することを明らかにした。Elovl6欠損マウスを2型糖尿病モデルdb/dbマウスと交配すると、膵細胞量とインスリン分泌量が増加することにより2型糖尿病の発症・進展が抑制されることを明らかにした。また、Elovl6欠損により神経新生が低下し、様々な脳機能異常が生じることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Liver-specific Elovl6 KO mice showed enhanced hepatic insulin signaling when they were fed high-sucrose diet or were crossed with ob/ob mice. Through transcriptome and lipidomics analysis, we identified and characterized gene X and lipid Y as hepatic insulin signaling regulators. To define the role of Elovl6 in type 2 diabetes development, we assessed the effects of Elovl6 deletion in leptin receptor-deficient C57BL/KsJ db/db mice. The db/db-Elovl6 KO mice had a markedly increased β -cell mass with increased proliferation and decreased apoptosis, an adaptive increase in insulin, and improved glycemic control. Elovl6 is a fundamental factor linking dysregulated lipid metabolism to β -cell dysfunction, islet inflammation, and β -cell apoptosis in diabetes. Moreover, we found the crucial role of Elovl6 in neural stem cell function and found the key lipid that regulate neural stem cell function.

研究分野：代謝・内分泌学

キーワード：脂肪酸伸長酵素 脂肪毒性 インスリン抵抗性 糖尿病 脳

1. 研究開始当初の背景

生体には様々な脂質分子が存在するが、その基本成分・前駆体として中心的な役割を果たすのが脂肪酸である。脂肪酸は鎖長や不飽和度の違いによる多様性に富み、エネルギー源、生体膜の構成成分、脂質メディエーターの前駆体として多彩な機能を持ち、あらゆる生命現象に關与する。生活習慣病や動脈硬化リスク形成の病態として、臓器の脂質過剰蓄積による脂肪毒性 (lipotoxicity) が重要である。我々は、脂質合成転写因子 Sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1c およびその標的遺伝子の研究から、臓器に蓄積した脂質の量ならびに質の変容が、種々の臓器において脂肪毒性の病態形成に重要であることを示してきた。特に、新規 SREBP 標的遺伝子として新規脂肪酸伸長酵素 Elongation of very long chain fatty acids member 6 (Elovl6) をクローニングし、Elovl6 が C12-16 の飽和・一価不飽和脂肪酸を基質とし、C18 以上の長鎖脂肪酸の合成に重要なリポジェニック酵素であることを明らかにした (*J Lipid Res.* 43:911, 2002)。また、本酵素の生体内での酵素作用と生理的役割を解明するために、Elovl6 欠損マウスの作製および解析を行い、それまで全く予想されていなかった脂肪酸の質と病態との関連を明らかにしてきた。Elovl6 欠損マウスの各組織では、炭素数 18 以上の脂肪酸の減少、炭素数 16 以下の脂肪酸の増加、不飽和/飽和脂肪酸比の増加など、様々な脂肪酸組成の変化を認めた。Elovl6 欠損マウスに高脂肪高シヨ糖食負荷や肥満モデル ob/ob マウスとの交配により肥満を誘導すると、野生型マウスと同様に肥満と脂肪肝を呈するが、野生型マウスに比べて良好な耐糖能およびインスリン感受性を示すことを明らかにした (*Nat Med.* 13:1193, 2007)。また、Elovl6 欠損マウスでは生活習慣病の肝の表現型である非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の発症が抑制されること (*Hepatology.* 56:2119, 2012)。Elovl6 欠損マウスでは高脂肪高シヨ糖食により惹起されるグルコース応答性インスリン分泌不全が改善すること (*BBRC.* 450:318, 2014) を明らかにした。これらの結果から、従来着目されていた肥満にともない臓器に蓄積する脂質の「量」のみならず、脂肪酸の鎖長や不飽和度、その存在比率 (脂肪酸組成) といった脂質の「質」の違いも生活習慣病病態に重要な影響をおよぼし、その制御が新しい生活習慣病の治療法となりうることを提唱している。一方、生活習慣病とは対照的に、他の臓器 (肺、軟骨、脳、皮膚など) では、Elovl6 の存在がその機能維持に重要であることを観察している。したがって、Elovl6 を介した臓器脂肪酸の質 (鎖長) の違いが脂肪毒性病態をはじめとして、様々な臓器の生理・病態に深く關与し、多彩な影響をもたらすことが明らかになりつつある。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、Elovl6 の多彩な生理・病態の役割を、臓器・細胞レベルで明確化し、特に代謝病態と脳神経機能について詳細なメカニズムの解明を目的とする。

3. 研究の方法

Cre-lox P システムを用いて、Elovl6 flox マウスと細胞・臓器特異的に Cre を発現するマウスとの交配によって、細胞・臓器特異的な Elovl6 欠損マウスを作製し、その表現型を解析する。具体的には、肝臓 (肝細胞)、膵細胞、マクロファージ、脳について細胞・臓器特異的な Elovl6 欠損マウスを解析することで、代謝性疾患発症への機序を把握する。各細胞・臓器に対する Cre recombinase 発現マウスは以下のとおりである。

- ・肝臓 (肝細胞): Albumin-Cre マウス
- ・膵細胞: INS2-Cre マウス
- ・マクロファージ: LyzM-Cre マウス
- ・脳: Nestin-Cre マウス

(1) 肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスの解析:

肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスを普通食、高脂肪高シヨ糖食、高シヨ糖食で飼育し、体重、臓器重量、肝臓および血中脂質含量、血糖値、インスリン値、耐糖能、インスリン感受性を解析した。コントロールマウスと比較して肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスの表現型に違いが認められた場合には、肝臓のトランスクリプトーム解析およびリピドミクス解析を実施する。

(2) 膵細胞における Elovl6 の役割:

2型糖尿病モデル db/db マウスと Elovl6 欠損マウスの交配動物を作製し、Elovl6 の欠損が 2型糖尿病の発症・進展にどのような影響をおよぼすか解析する。また、膵細胞特異的 Elovl6 欠損マウスを作製して、高脂肪高シヨ糖食負荷および db/db マウスとの交配を行い、個体の糖代謝パラメーター (血糖値、インスリン値、HbA1c 値、糖負荷試験)、膵臓ランゲルハンス氏島の組織像、および単離ランゲルハンス氏島におけるインスリン分泌能等を解析する。

(3) マクロファージにおける Elovl6 の役割:

コントロールマウスおよび Elovl6 欠損マウスから腹腔マクロファージを採取し、炎症を活性化させる LPS、TNF- α 、ATP、パルミチン酸などで刺激し、その炎症関連遺伝子発現および炎症性サイトカインの分泌を解析する。また、マクロファージ特異的 Elovl6 欠損マウスおよびコントロールマウスに普通食または高脂肪高シヨ糖食を与え、個体の肥満、インスリン抵抗性、耐糖能異常および主要代謝臓器 (肝臓、脂肪組織、膵細胞、骨格筋) における病理組織像とエネルギー代謝関連遺伝子発現を解析する。

(4) 脳における Elovl6 の役割:

Elovl6 欠損マウスに加えて中枢神経特異的 Elovl6 欠損マウスを作製し、高次脳機能における Elovl6 の生理的・病態生理的役割を解析

する。

4. 研究成果

(1) Elovl6 欠損マウスとは異なり、肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスでは高脂肪高シヨ糖食によるインスリン抵抗性は抑制されなかった。したがって、高脂肪食誘導性のインスリン抵抗性の改善には、他の臓器の Elovl6 の阻害あるいは肝臓の非実質細胞 (Kupffer 細胞、星細胞、類洞内皮細胞) における Elovl6 の阻害が必要であると考えられる。

一方、高シヨ糖食の給餌により、コントロールマウスに比べて肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスでは血糖値の低下およびインスリン感受性の亢進が認められた。このインスリン感受性の亢進は肝臓で認められ、インスリン刺激による肝臓の Akt のリン酸化はコントロールに比べて肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスで有意に上昇した。マイクロアレイ解析により、高シヨ糖食で発現が著明に増加し、かつコントロールに比べて肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスで発現が低下する遺伝子 X を見出した。アデノウイルスを用いて遺伝子 X を肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスの肝臓にコントロールと同レベルに発現させると、高シヨ糖食による肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスのインスリン感受性の亢進がキャンセルされた。肝臓の脂質メタボローム解析により、Elovl6 の欠損および遺伝子 X の補充により変化し、インスリン感受性と相関する脂質 Y を見出した。さらに、脂質 Y をヒト肝癌由来細胞株 HepG2 細胞にふりかけると、インスリン感受性が低下した。

以上の結果から、Elovl6 は肝臓において脂肪酸 *de novo* 合成系を介した脂肪酸組成制御によりインスリン感受性を制御する可能性が示唆された。本研究により見出したこれら脂質によるインスリン感受性の制御メカニズムの解明が、インスリン抵抗性の分子機構の解明や糖尿病の新規治療法の開発につながる事が期待される。

(2) Elovl6 欠損マウスと肥満・2 型糖尿病モデル db/db マウスを交配して Elovl6 欠損 db/db マウスを作製し、2 型糖尿病の発症・進展における Elovl6 の意義を解析した。Elovl6 欠損 db/db マウスでは膵細胞の増殖の亢進とアポトーシスの減少により膵細胞量が著明に増加し、インスリン分泌量が増大するために、血糖値が低下した。db/db マウスに比べて、Elovl6 欠損 db/db マウスの膵臓ランゲルハンス氏島では、オレイン酸 (C18:1n-9) とトリグリセリドの蓄積が減少し、膵細胞の減少を引き起こす炎症と小胞体ストレスが抑制された。さらに、野生型マウスと Elovl6 欠損マウスから単離した膵臓ランゲルハンス氏島に脂肪酸をふりかけた解析により、オレイン酸が膵細胞のインスリン含量やグルコースに应答したインスリン分泌量を減少させること、またパルミチン酸により引き起こされる膵細胞の炎症、小

胞体ストレス、アポトーシスが Elovl6 の欠損により抑制されることを明らかにした。したがって、Elovl6 の阻害は、インスリン分泌を抑制するオレイン酸の過剰蓄積を抑制することと、パルミチン酸による脂肪毒性を軽減することにより、肥満にともなう代償性インスリン分泌を維持し、糖尿病を予防・改善すると考えられる (*Diabetes*. 66:1833, 2017)。

膵細胞特異的 Elovl6 欠損マウスを普通食で飼育した場合、血糖値や耐糖能にコントロールマウスとの違いは認められなかった。膵細胞特異的 Elovl6 欠損マウスを 2 型糖尿病モデル db/db マウスと交配すると、インスリン分泌量の増加傾向と糖尿病の改善傾向が認められた。しかし、本研究で使用した INS2-Cre マウスのコンストラクトに含まれる human Growth Hormone の影響による実験系の問題点から db/db マウスにおける解析が困難となる局面があった。そこで、マウス Ins1 遺伝子を含む大腸菌人工染色体 (BAC) による Cre 発現マウスを利用して新規に膵細胞特異的 Elovl6 欠損マウスを作出した。本マウスは優れた膵細胞組織特異的な遺伝子改変を示した。現在、この新規膵細胞特異的 Elovl6 欠損マウスを用いて解析を開始している。高脂肪食負荷や STZ 処置が膵β細胞特異的 Elovl6 欠損マウスにおよぼす影響を含めて今後さらなる検討を行う。

(3) コントロールおよびマクロファージ特異的 Elovl6 欠損マウスの腹腔マクロファージでは TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカインの発現が低下していたが、LPS やパルミチン酸で刺激した際のこれら炎症性サイトカインの発現誘導は、コントロールおよびマクロファージ特異的 Elovl6 欠損マウスの腹腔マクロファージと同様であった。また、マクロファージ特異的 Elovl6 欠損マウスに高脂肪食負荷や遺伝性肥満モデルマウスとの交配を行うことで、慢性炎症におけるマクロファージの Elovl6 の役割を脂肪組織や肝臓に着目して検討したが、コントロールマウスと比較して慢性炎症に明確な違いは認められなかった。一方、脂肪組織のマクロファージはベージュ化にも関与することが報告されていることから、マクロファージ特異的 Elovl6 欠損マウスに 3 受容体アゴニストを投与して脂肪組織の変化を解析したところ、マクロファージ特異的 Elovl6 欠損マウスの皮下脂肪や内臓脂肪はコントロールマウスのそれとは異なる組織像を示し、またマクロファージの Elovl6 が白色脂肪組織におけるベージュ化に関与する可能性を示唆するデータが得られた。今後、マクロファージの Elovl6 が脂肪細胞のベージュ化におよぼす影響に着目して研究を行う。

(4) Elovl6 欠損マウスおよび脳特異的 Elovl6 欠損マウスでは脳重量の増加、神経新生の減少、樹状突起スパインの形態異常、様々な行動異常 (空間記憶学習の障害、不安の亢進、意欲の低下、食嗜好の変化など) が

認められた。したがって、Elovl6による脂肪酸組成の制御は中枢神経系の形成や高次脳機能の維持に必須であると考えられる。海馬の歯状回や側脳室下帯では神経幹細胞が成体脳まで維持され、歯状回や嗅球の神経新生が一生涯続いていること、また神経新生の異常が記憶の保持や情動行動の異常を引き起こすことから、Elovl6の神経新生における役割に着目した。EdU取り込み実験により、脳特異的 Elovl6欠損マウスでは、海馬歯状回および側脳室下帯における神経新生が低下することを明らかにした。また、脳特異的 Elovl6欠損マウスの大脳および海馬から調製したニューロスフェアでも、神経幹細胞の増殖能の低下が認められた。ニューロスフェアのRNA-seq解析から、Elovl6の欠損により神経幹細胞の自己複製能、細胞増殖能に重要な因子の発現低下が認められた。さらに、Elovl6欠損ニューロスフェアの増殖能の低下を回復させるような因子の探索を行い、ある脂質の添加により脳特異的 Elovl6欠損マウス由来ニューロスフェアのサイズがコントロールマウス由来ニューロスフェアと同レベルまで回復することを見出した。さらに、この脂質を多く含む食用油を混合した餌を妊娠マウスに摂餌させ、離乳した仔マウスの神経新生を評価したところ、Elovl6欠損マウスも野生型マウスと同程度の神経新生が認められた。これらの結果から、Elovl6が制御する脂肪酸の「量」や「質」の変化が神経幹細胞の機能に極めて重要であり、その破綻が神経新生の減少とそれともなう高次脳機能の異常を引き起こす可能性があることが明らかとなった。

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19件)

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. Saturated Fatty Acids Undergo Intracellular Crystallization and Activate the NLRP3 Inflammasome in Macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 38(4):744-756, 2018. doi:10.1161/ATVBAHA.117.310581.

Yuan X, Tsujimoto K, Hashimoto K, Kawahori K, Hanzawa N, Hamaguchi M, Seki T, Nawa M, Ehara T, Kitamura Y, Hatada I, Konishi M, Itoh N, Nakagawa Y, Shimano H, Takai-Igarashi T, Kamei Y, Ogawa Y. Epigenetic modulation of Fgf21 in the perinatal mouse liver ameliorates diet-induced obesity in

adulthood. *Nat Commun.* 9(1):636, 2018. doi: 10.1038/s41467-018-03038-w.

Piao X, Yahagi N, Takeuchi Y, Aita Y, Murayama Y, Sawada Y, Shikama A, Masuda Y, Nishi-Tatsumi M, Kubota M, Izumida Y, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sugano Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yagyu H, Kawakami Y, Shimano H. A candidate functional SNP rs7074440 in TCF7L2 alters gene expression through C-FOS in hepatocytes. *FEBS Lett.* 592(3):422-433, 2018. doi:10.1002/1873-3468.12975.

Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology -divergent pathophysiology. *Nat Rev Endocrinol.* 13(12):710-730, 2017. doi:10.1038/nrendo.2017.91.

Kobayashi M, Takeda K, Narita T, Nagai K, Okita N, Sudo Y, Miura Y, Tsumoto H, Nakagawa Y, Shimano H, Higami Y. Mitochondrial intermediate peptidase is a novel regulator of sirtuin-3 activation by caloric restriction. *FEBS Lett.* 591(24):4067-4073, 2017. doi: 10.1002/1873-3468.12914.

Chida T, Ito M, Nakashima K, Kanegae Y, Aoshima T, Takabayashi S, Kawata K, Nakagawa Y, Yamamoto M, Shimano H, Matsuura T, Kobayashi Y, Suda T, Suzuki T. Critical role of CREBH-mediated induction of transforming growth factor 2 by hepatitis C virus infection in fibrogenic responses in hepatic stellate cells. *Hepatology.* 66(5):1430-1443, 2017. doi: 10.1002/hep.29319.

Zhao H, Matsuzaka T, Nakano Y, Motomura K, Tang N, Yokoo T, Okajima Y, Han SI, Takeuchi Y, Aita Y, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Sekiya M, Yahagi N, Nakagawa Y, Sone H, Yamada N, Shimano H. Elovl6 Deficiency Improves Glycemic Control in Diabetic db/db Mice by Expanding β -Cell Mass and Increasing Insulin Secretory Capacity. *Diabetes.* 66(7):1833-1846, 2017. doi: 10.2337/db16-1277.

Muranaka H, Hayashi A, Minami K, Kitajima S, Kohno S, Nishimoto Y, Nagatani N, Suzuki M, Kulathunga LAN, Sasaki N, Okada N, Matsuzaka T, Shimano H, Tada H, Takahashi C. A distinct function of the retinoblastoma protein in the control of lipid composition identified by lipidomic profiling. *Oncogenesis.*

- 6(6):e350, 2017. doi: 10.1038/oncisc.2017.51.
- Sawada Y, Izumida Y, Takeuchi Y, Aita Y, Wada N, Li E, Murayama Y, Piao X, Shikama A, Masuda Y, Nishi-Tatsumi M, Kubota M, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sugano Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yagyu H, Kawakami Y, Kadowaki T, Shimano H, Yahagi N. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition on weight loss is partly mediated by liver-brain-adipose neurocircuitry. *Biochem Biophys Res Commun.* 493(1):40-45, 2017. doi:10.1016/j.bbrc.2017.09.081.
- Nishi-Tatsumi M, Yahagi N, Takeuchi Y, Toya N, Takarada A, Murayama Y, Aita Y, Sawada Y, Piao X, Oya Y, Shikama A, Masuda Y, Kubota M, Izumida Y, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sekiya M, Iizuka Y, Kawakami Y, Kadowaki T, Yamada N, Shimano H. A key role of nuclear factor Y in the refeeding response of fatty acid synthase in adipocytes. *FEBS Lett.* 591(7):965-978, 2017. doi: 10.1002/1873-3468.12620.
- Oishi Y, Spann NJ, Link VM, Muse ED, Strid T, Edillor C, Kolar MJ, Matsuzaka T, Hayakawa S, Tao J, Kaikkonen MU, Carlin AF, Lam MT, Manabe I, Shimano H, Saghatelyan A, Glass CK. SREBP1 Contributes to Resolution of Pro-inflammatory TLR4 Signaling by Reprogramming Fatty Acid Metabolism. *Cell Metab.* 25(2):412-427, 2017. doi: 10.1016/j.cmet.2016.11.009.
- Sunaga H, Matsui H, Anjo S, Syamsunarno MR, Koitabashi N, Iso T, Matsuzaka T, Shimano H, Yokoyama T, Kurabayashi M. Elongation of Long-Chain Fatty Acid Family Member 6 (Elovl6)-Driven Fatty Acid Metabolism Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype Through AMP-Activated Protein Kinase/Krüppel-Like Factor 4 (AMPK/KLF4) Signaling. *J Am Heart Assoc.* 23;5(12), 2016. pii: e004014. doi: 10.1161/JAHA.116.004014.
- Kikuchi T, Orihara K, Oikawa F, Han SI, Kuba M, Okuda K, Satoh A, Osaki Y, Takeuchi Y, Aita Y, Matsuzaka T, Iwasaki H, Yatoh S, Sekiya M, Yahagi N, Suzuki H, Sone H, Nakagawa Y, Yamada N, Shimano H. Intestinal CREBH overexpression prevents high-cholesterol diet-induced hypercholesterolemia by reducing Npc1l1 expression. *Mol Metab.* 5(11):1092-1102, 2016. doi:10.1016/j.molmet.2016.09.004.
- Takeuchi Y, Yahagi N, Aita Y, Murayama Y, Sawada Y, Piao X, Toya N, Oya Y, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Nishi M, Kubota M, Izumida Y, Yamamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Urayama O, Kawakami Y, Iizuka Y, Gotoda T, Itaka K, Kataoka K, Nagai R, Kadowaki T, Yamada N, Lu Y, Jain MK, Shimano H. KLF15 Enables Rapid Switching between Lipogenesis and Gluconeogenesis during Fasting. *Cell Rep.* 16(9):2373-86, 2016. doi: 10.1016/j.celrep.2016.07.069.
- Suzuki-Kemuriyama N, Matsuzaka T, Kuba M, Ohno H, Han SI, Takeuchi Y, Isaka M, Kobayashi K, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Miyajima K, Nakae D, Yahagi N, Nakagawa Y, Sone H, Yamada N, Shimano H. Different Effects of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids on Atherogenic High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *PLoS One.* 11(6):e0157580, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0157580.
- Nakagawa Y, Satoh A, Tezuka H, Han SI, Takei K, Iwasaki H, Yatoh S, Yahagi N, Suzuki H, Iwasaki Y, Sone H, Matsuzaka T, Yamada N, Shimano H. CREB3L3 controls fatty acid oxidation and ketogenesis in synergy with PPAR. *Sci Rep.* 6:39182, 2016. doi: 10.1038/srep39182.
- Nakagawa Y, Oikawa F, Mizuno S, Ohno H, Yagishita Y, Satoh A, Osaki Y, Takei K, Kikuchi T, Han SI, Matsuzaka T, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Yahagi N, Isaka M, Suzuki H, Sone H, Takahashi S, Yamada N, Shimano H. Hyperlipidemia and hepatitis in liver-specific CREB3L3 knockout mice generated using a one-step CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep.* 6:27857, 2016. doi: 10.1038/srep27857.
- Kuba M, Matsuzaka T, Matsumori R, Saito R, Kaga N, Taka H, Ikehata K, Okada N, Kikuchi T, Ohno H, Han SI, Takeuchi Y, Kobayashi K, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Yahagi N, Arakawa Y, Fujimura T, Nakagawa Y, Yamada N, Shimano H. Absence of Elovl6 attenuates steatohepatitis but promotes gallstone formation in a lithogenic diet-fed Ldlr(-/-) mouse model. *Sci Rep.* 5:17604, 2015. doi:10.1038/srep17604.
- Osaki Y, Nakagawa Y, Miyahara S, Iwasaki H, Ishii A, Matsuzaka T,

Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yahagi N, Suzuki H, Sone H, Ohashi K, Ishibashi S, Yamada N, Shimano H. Skeletal muscle-specific HMG-CoA reductase knockout mice exhibit rhabdomyolysis: A model for statin-induced myopathy. *Biochem Biophys Res Commun.* 466(3):536-40, 2015. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.09.065.

〔学会発表〕(計 10 件)

Shimano H. "A New Aspect of Abnormal Tissue Lipids in Lipotoxicity: From Quantity to Quality." 14th Key Symposium "Metabolic complications of obesity" Journal of Internal Medicine, Cambridge, London, 2017 年.

島野仁. 「生体膜の脂肪酸の長さの調節と生体制御 ~ Elovl6 と疾患 ~」第 36 回白金シンポジウム 脂質研究の最前線 - 生体膜の質的变化 (リポクオリティ) による生体制御 -, 2017 年.

Shimano H, Matsuzaka T. "A new aspect of organ lipids in various diseases, lessons from Elovl6." The 19th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience "Chronic Inflammation ~ Initiation, Progression and Resolution (Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka) 2017 年.

松坂賢、島野仁. 「脂肪酸伸長酵素 Elovl6 による脂肪酸の質の制御と異所性脂肪」第 38 回日本肥満学会 (招待講演) 2017 年.

松坂賢、島野仁. 「Elovl6 欠損マウスはシヨ糖嗜好性が亢進する」公募シンポジウム 17: 食嗜好の分子神経基盤、第 94 回日本生理学会大会、2017 年.

松坂 賢、島野仁. 「生活習慣病における脂肪酸組成制御の重要性と脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の役割」シンポジウム 14: 疾患に有用な栄養素 脂肪酸、第 20 回日本病態栄養学会年次学術集会、2017 年.

島野仁. 「糖代謝と脂質代謝の統合 ~ 脂質パラメーターをエネルギー代謝から見つめなおす」(サテライトシンポジウム) 第 22 回日本糖尿病眼学会総会・第 31 回日本糖尿病合併症学会共催、2016 年.

島野仁. 「血管と心を健やかにする (市民公開講座、健やかな毎日を過ごすために - 臨床科学の現場から皆様へ)」第 22 回日本糖尿病眼学会総会・第 31 回日本糖尿病合併症学会共催、2016 年.

島野仁. 「脂質の量と質: 臓器脂肪酸鎖長に視点を置いた臓器病態戦略」(教育講演) 第 17 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、2016 年.

島野仁. 「脂肪酸の量と質に視点を置いた NASH 病態」(ワークショップ) 第 3 回肝臓と糖尿病・代謝研究会、2016 年.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.u-tsubu-u.ac.jp/~endocrinology.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

島野 仁 (SHIMANO, Hitoshi)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 20251241

(2) 研究分担者

松坂 賢 (MATSUZAKA, Takashi)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 70400679

中川 嘉 (NAKAGAWA, Yoshimi)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号: 80361351