

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04583

研究課題名(和文) アミノ酸シグナルに応答した臓器特異的な脂質代謝制御機構の解明と脂肪蓄積法の開発

研究課題名(英文) Tissue specific lipid accumulation in response to amino acid signal

研究代表者

伯野 史彦 (Hakuno, Fumihiko)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・助教

研究者番号：30282700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、アミノ酸の欠乏が組織特異的に脂質代謝を制御するメカニズムを解明することを目的としている。今回の研究成果により、Arg欠乏食の給餌は肝臓からの脂肪分泌を阻害することによって、低アミノ酸食の給餌は肝臓での脂肪合成を促進することによって肝臓への脂肪蓄積を誘導していることを示した。一方、Lys欠乏食は筋肉の遅筋化を介して、筋肉への脂肪交雑を誘導していることを示唆するデータを得た。さらに、自己組織化マップと多層パーセプトロン解析という機械学習手法で、血中アミノ酸濃度のみで、肝臓の脂肪蓄積量が決定できることを示した。この手法は血中アミノ酸と疾病との関連性解析など医学的な応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The present study was undertaken to evaluate the mechanism underlying that amino acid deficient diet regulates the lipid metabolism. Here we showed that Arg deficient diet induced liver Triacylglycerol (TG) accumulation by inhibiting lipid secretion from the liver. Low-amino acid diet accumulated liver TG by promoting lipid synthesis in liver. On the other hand, Lys deficient diet induced TG accumulation in muscle through induction of slow-muscle formation. By using machine learning method, relation between serum amino acid level and liver TG level was analyzed. Self-Organizing-Mapping (SOM) method could classify the TG level by using only serum amino acid level. Multiperceptron (MLP) analysis could predict the liver TG level from only serum amino acid level. These data showed that serum amino-acid profile could define liver TG level.

研究分野：分子内分泌学

キーワード：アミノ酸代謝 脂肪合成 脂肪肝 筋脂肪交雑 インスリン インスリン様成長因子

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満は多くの生活習慣病の危険因子であることから、先進国で社会的な問題となっている。特に、皮下脂肪型肥満に比べ内臓脂肪型肥満が、さらに脂肪細胞ではなく肝臓や筋肉などに脂肪沈着する異所性脂肪蓄積が糖尿病などの生活習慣病への罹患率を高めることが明らかになりつつある。また畜産の分野でも、白肝やフォアグラ、霜降り牛肉や豚肉、脂の乗った魚肉など、肝臓や筋肉に脂肪蓄積した食品、逆に赤身肉のように低脂肪肉が高品質食品として売買されている。現在、生体の脂肪量調節は、摂取する糖質や脂肪の量の調節で行っており、食資源動物においては脂肪が溜まりやすい品種の作出が育種により試みられてきた。このように脂肪蓄積する臓器の種類や蓄積量を調節する技術は、医学的・農学的に重要であるにも関わらず、臓器特異的に脂肪蓄積量を制御する手法は未だ確立されていない。我々は、ラットに低タンパク質食または低アミノ酸食を給餌すると、肝臓・筋肉に脂肪が蓄積することを発見した。更に、低アルギニン食を給餌したラットでは、肝臓に脂肪が蓄積するが筋肉には脂肪蓄積が観察されず、これに対して、低リジン食を給餌したラットでは、筋肉に脂肪が蓄積し、肝臓への脂肪蓄積は認められなかった。一連の結果は、食餌中の脂肪量ではなく、食餌中のアミノ酸の種類と量を変化させることによって、脂肪が蓄積する臓器を選択し、蓄積脂肪量を調節できる可能性を強く示している。

2. 研究の目的

そこで本研究では、①肝臓で低アルギニン栄養状態によって脂肪蓄積が誘導される分子機構を解明する、②筋肉で低リジン栄養状態によって脂肪蓄積が誘導される分子機構を解明する、③脂肪が蓄積する臓器の種類や脂肪量をコントロールする方法を開発することを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 種々の臓器への脂肪蓄積に関与するアミノ酸を同定するため、一つのアミノ酸のみを通常の1/3量に減量した食餌(アミノ酸欠乏食)や、一つのアミノ酸のみを通常食レベルまで加え、他の19種類のアミノ酸を通常食の1/3に減量したアミノ酸添加食などを給餌して、肝臓・筋肉(胸最長筋)の脂肪量、皮下脂肪体積を測定した。(2) また、低アミノ酸食によって種々の臓器に脂肪が蓄積するメカニズムを解明す

るため、肝臓細胞・筋肉細胞・脂肪細胞をアミノ酸を十分に含んだ培地またはアミノ酸を全く含まない培地で培養し、細胞に蓄積した脂肪量を測定した。

(3) さらに詳細なメカニズムを解明するため、肝臓や筋肉での脂肪合成量、脂肪分泌量、脂肪分解量、脂肪取り込み量をラット個体または、ラット培養細胞を用いて測定した。

(4) 肝臓への脂肪蓄積にインスリンシグナルが果たす役割を解明するため、H4IIE肝臓細胞をアミノ酸不含培地で培養する際に、インスリンシグナル酵素の阻害剤やインスリンシグナル分子の発現抑制や過剰発現を行い、肝臓への脂肪蓄積に与える影響を解析した。

(5) 低アミノ酸食給餌による筋肉への脂肪交雑のメカニズムを解明するため、筋肉細胞を種々の分子に対する抗体で免疫染色した。

(6) 最後に、機械学習を用いて、肝臓への脂肪蓄積の誘導に必要なアミノ酸プロファイルの解析を行った。

4. 研究成果

(1) 様々なアミノ酸濃度プロファイルの食餌を成長期のラットに給餌して、肝臓、胸最長筋の脂肪量、皮下脂肪の厚さを測定した。その結果、アルギニン欠乏食とスレオニン欠乏食を給餌したラットでは、1週間の給餌で既に肝臓に脂肪が蓄積することが明らかとなった。他のアミノ酸を欠乏させた食餌では肝臓への脂肪蓄積が誘導されなかった。また、低アミノ酸食を給餌したラットと、リジン欠乏食を給餌したラットでは、2週間の給餌で筋肉への脂肪交雑および、皮下脂肪の肥厚が認められた。このような筋肉への脂肪交雑は1週間給餌では認められなかった。また、低アミノ酸食に1種類のアミノ酸のみを添加した食餌では、いずれの食餌を給餌しても、肝臓、筋肉への脂肪蓄積は解除されず、皮下脂肪の肥厚も改善されることがなかった。このことから、低アミノ酸食の給餌による種々の臓器への脂肪蓄積は一つのアミノ酸では説明できないメカニズムによって誘導されていると考えられた。

(2) 次に肝臓組織や筋肉組織が低アミノ酸食の給餌をモニターする仕組みを解明するため、単離肝臓細胞、肝癌細胞(H4IIE、Huh7)、筋肉細胞(L6)、脂肪細胞(3T3-L1)を、アミノ酸を十分含むFull培地およびアミノ酸を全く含まないZero培地で培養し、細胞内に含まれた脂肪量を測定した。その結果、驚いたことに、肝臓細胞をZero培地で培養するだけで、培地中に血清や脂質、ホルモンが一切含まれていないにもかかわらず、細胞内に脂肪が蓄積することが示された。一方で、肝臓以外の細胞である筋肉細胞や脂肪細胞では、Zero培地で培養して

も細胞内の脂肪量は変化しなかった。このことから、肝臓細胞は細胞自律的に、細胞外のアミノ酸濃度の変化をモニターし、細胞内に脂肪を蓄積することが明らかになった。このように、低アミノ酸食の給餌による肝臓への脂肪蓄積には血中のホルモンなどの仲介は必要なしに、血中のアミノ酸濃度の変化によって誘導されていることを示すことができた。

(3) 肝臓への脂肪蓄積のさらに詳細なメカニズムを解明するため、低アミノ酸食またはアルギニン欠乏食を給餌した際の、肝臓への脂肪取り込み、肝臓から血中への脂肪の分泌、肝臓での脂肪合成量・脂肪分解量を測定した。肝臓からの脂肪分泌を阻害する薬剤を投与した結果から、アルギニン欠乏食の給餌により、肝臓から血中への脂肪分泌が阻害されていることがわかった。また、低アミノ酸食の給餌では、脂肪分泌の阻害は観察されないが、脂肪合成の促進が観察された。この脂肪合成の促進はアルギニン欠乏食の給餌では認められなかった。このように、低アミノ酸食の給餌では脂肪合成が促進されることによって、一方、アルギニン欠乏食の給餌では脂肪分泌が阻害されることによって、肝臓への脂肪蓄積が誘導されることが明らかとなった。

(4) 一般に IGF シグナルやインスリンシグナルが脂質代謝の調節に重要な役割を果たしていることが示唆されている。そこで、IGF シグナルの重要な仲介分子であるインスリン受容体基質 (IRS) を H4IIE 細胞に過剰発現または発現抑制し、細胞内脂肪蓄積量を測定した。その結果、IRS の過剰発現や発現抑制は細胞内への脂肪蓄積量に影響を与えなかった。また、肝臓細胞をインスリンで刺激することによって肝臓での脂肪蓄積量を測定した。その結果、インスリン刺激は脂肪蓄積量を変化させることはなく、Zero 培地によって誘導される脂肪蓄積にも影響を与えなかった。さらにインスリンシグナルの下流シグナル分子である mTORC1 の阻害剤 Torrin1 を添加して脂肪蓄積量を測定した。その結果、Torrin1 の添加によって肝臓への脂肪蓄積が促進されることが明らかとなった。このように低アミノ酸による肝臓細胞への脂肪蓄積に、インスリンは関与していないこと、さらに mTORC1 の活性化が重要な役割を果たしていることが示された。

(5) リジン欠乏食の給餌によって筋肉に脂肪が交雑し、皮下脂肪が肥厚することが明らかになった。筋肉への脂肪蓄積の様子を観察するため、低アミノ酸食またはリジン欠乏食を 2 週間給餌したラットの胸最長筋の切片を作成し、遅筋に特異的に発現する MyHC で免疫染色を行った。その結果、低アミノ酸食、リジン欠乏食の給餌によって有意に遅筋の数が増加していることが明らかとなった。さらに、遅筋近傍の筋肉内に

脂肪が蓄積していることが明らかとなった。この結果から、リジン欠乏食の給餌はラットの筋繊維の遅筋化を誘導し、それが引き金となって脂肪蓄積が誘導されると考えられた。

(6) これまでの研究成果から、肝臓細胞は血中のアミノ酸濃度を認識して、細胞内に脂肪を蓄積していることを明らかになった。しかし一方で、そのメカニズムは一つのアミノ酸濃度の変化だけでは説明できず、血中アミノ酸濃度を総括的に解析することが必要であった。そこで、血中アミノ酸濃度と肝臓脂肪量との関係を、機械学習を用いて解析した。多次元データの分類を可視化できる自己組織化マップ解析を行うと、血中アミノ酸濃度データのみでの分類により、肝臓の脂肪量によく相関した分類が可能となった。また MLP 解析 (多層パーセプトロン解析) によって血中アミノ酸濃度のプロファイルのみから肝臓の脂肪量を予測できた。これらの結果は、血中のアミノ酸濃度のプロファイルのみが肝臓の脂肪量を決定していることを示している。

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 11 件)

- 1) Nishi H, Yamanaka D, Kamei H, Goda Y, Kumano M, Toyoshima Y, Takenaka A, Masuda M, Nakabayashi Y, Shioya R, Kataoka N, Hakuno F, Takahashi S-I. 2018 Importance of serum amino acid profile for induction of hepatic steatosis under protein malnutrition, *Sci. Rep.* 8: 5461. doi: [10.1038/s41598-018-23640-8](https://doi.org/10.1038/s41598-018-23640-8)
- 2) Hakuno F, Takahashi S-I. 2018 IGF-I receptor signaling. *J Mol Endocrinology*. pii: JME-17-0311. doi: [10.1530/JME-17-0311](https://doi.org/10.1530/JME-17-0311)
- 3) Horiuchi M, Takeda T, Takanashi H, Ozaki-Masuzawa Y, Taguchi Y, Toyoshima Y, Otani L, Kato H, Sone-Yonezawa M, Hakuno F, Takahashi SI, Takenaka A. 2017 Branched-chain amino acid supplementation restores reduced insulinotropic activity of a low-protein diet through the vagus nerve in rats. *Nutr Metab (Lond)*. 14:59. doi: [10.1186/s12986-017-0215-1](https://doi.org/10.1186/s12986-017-0215-1). eCollection 2017.
- 4) Fukushima T, Yoshihara H, Furuta H, Hakuno F, Iemura S-I, Natsume T, Nakatsu Y, Kamata H, Asano T, Komada M, Takahashi S-I. 2017 USP15 attenuates IGF-I signaling by antagonizing Nedd4-induced IRS-2 ubiquitination. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 484: 522-528. doi: [10.1016/j.bbrc.2017.01.101](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.101)
- 5) Masuda M, Nakabayashi Y, Shioya R, Nishi H, Takahashi S-I, Hakuno F. 2016 Study of effects of blood amino acid and hormone level for controlling triglyceride accumulation in the liver of rats using Self-Organizing Map.

International Journal of Intelligent Information Systems 5 (6): 88-93.

<http://www.sciencepublishinggroup.com/j/ijis>
doi: 10.11648/j.ijis.20160506.12. ISSN:

2328-7675 (Print); ISSN: 2328-7683 (Online)

6) Liu TY, Yu BC, Kakino M, Fujimoto H, Ando Y, Hakuno F, Takahashi S-I. 2016 A novel IRS-1-associated protein, DGK ζ regulates GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. Scientific Reports. 6:35438, DOI:

[10.1038/srep35438](https://doi.org/10.1038/srep35438)

7) Yamanaka D, Akama T, Chida K, Minami S, Ito K, Hakuno F, Takahashi S-I. 2016 Phosphatidylinositol 3-Kinase-Associated Protein (PI3KAP)/XB130 Crosslinks Actin Filaments through Its Actin Binding and Multimerization Properties In Vitro and Enhances Endocytosis in HEK293 Cells. Front Endocrinol (Lausanne).:89. doi:

[10.3389/fendo.2016.00089](https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00089). eCollection 2016.

8) Ozaki Y, Saito K, Nakazawa K, Konishi M, Itoh N, Hakuno F, Takahashi S-I, Kato H, Takenaka A. Rapid increases of fibroblast growth factor 21 under protein malnutrition and its impact on growth and lipid metabolism. Brit. J. Nutr.

9) Hakuno F, Fukushima T, Yoneyama Y, Kamei H, Ozoe A, Yoshihara H, Yamanaka D, Shibano T, Sone-Yonezawa M, Yu B-C, Chida K, Takahashi S-I. 2015 The novel functions of high-molecular-mass complexes containing insulin receptor substrates in mediation and modulation of insulin-like activities: Emerging concept of diverse function by IRS-associated proteins. Frontiers in Endocrinology. Volume 6 Article 73. doi: [10.3389/fendo.2015.00073](https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00073)

10) Fukushima T, Yoshihara H, Furuta H, Kamei H, Hakuno F, Luan J, Duan C, Saeki Y, Tanaka K, Iemura S, Natsume T, Chida K, Nakatsu Y, Kamata H, Asano T, Takahashi S-I. 2015. Nedd4-induced monoubiquitination of IRS-2 enhances IGF signaling and mitogenic activity. Nat Commun. 16;6:6780. doi:

[10.1038/ncomms7780](https://doi.org/10.1038/ncomms7780)

11) Ando Y, Shinozawa Y, Iijima Y, Yu BC, Sone M, Ooi Y, Watanaka Y, Chida K, Hakuno F, Takahashi S-I. 2015. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha-induced repression of GKAP42 protein levels through cGMP-dependent kinase (cGK)-Ialpha causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. J Biol Chem. 290 (9): 5881-92 doi: [10.1074/jbc.M114.624759](https://doi.org/10.1074/jbc.M114.624759).

〔学会発表〕（計 30 件）

1) 伯野史彦, 増田正人, 中林靖, 西宏起, 山中大介, 高橋伸一郎, 塩谷隆二 自己組織化マップを用いた食餌中アミノ酸濃度、血中アミノ酸濃度、肝臓脂肪量の関係分類 筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科 招待講演 2018年3月29日（つくば）

2) 長田 悠加, 山中大介, 西 宏起, 合田 祐貴, 熊野 未佳子, 豊島 由香, 竹中 麻子, 片岡 直行, 伯野史彦, 高橋伸一郎 アミノ酸が肝臓のインスリン様成長因子-1 遺伝子発現に及ぼす影響の解析 日本農芸化学会 2018 年度大会 2018 年 3 月 16 日（名古屋）
3) 蒲瑛介, 曾根（米澤）芽里, 伯野史彦, 高橋伸一郎, Insulin receptor substrate 2 (IRS2) に相互作用するタンパク質、

Pyrroline-5-carboxylate reductase 2 (PYCR2) が細胞死に及ぼす影響の解析, ConBio2017、2017 年 12 月 7 日、神戸、分子生物学会、ポスター発表

4) Kumano M, Nishi H, Yamanaka D, Goda Y, Toyoshima Y, Takenaka A, Hakuno F, Takahashi SI, アミノ酸欠乏に応答した肝臓の糖新生酵素遺伝子の発現抑制機構の解明. ConBio2017、2017 年 12 月 7 日、神戸、分子生物学会、ポスター発表

5) 高橋伸一郎, 伯野史彦, 潮秀樹, 加藤久典, 竹中麻子, 豊島由香, 増田正人, 古くて新しいアミノ酸シグナルによるインスリン様活性の調節機構 ConBio2017、2017 年 12 月 7 日、神戸、分子生物学会、invited speaker

6) 西宏起, 山中大介, 合田祐貴, 熊野未佳子, 豊島由香, 竹中麻子, 伯野史彦, 高橋伸一郎, アミノ酸欠乏に应答して肝細胞に脂質蓄積を引き起こす新機構の解明, ConBio2017、2017 年 12 月 7 日、神戸、分子生物学会、ポスター発表

7) 米山鷹介, 稲光智美, 伯野史彦, 高橋伸一郎, mTOR による IRS-1 の分解制御がインスリン様成長因子シグナルの時間的制御に果たす役割, ConBio2017、2017 年 12 月 7 日、神戸、分子生物学会、invited speaker

8) Yu B, Ito A, Yoshida M, Ando Y, Hakuno F, Chida K, Takahashi SI. Discovery of novel anti-diabetic drugs by interrupting the DGK ζ and IRS-1 interaction. ConBio2017、2017 年 12 月 7 日、神戸、分子生物学会、口頭発表

9) Nishi H, Yamanaka D, Kamei H, Goda Y, Kumano M, Toyoshima Y, Takenaka A, Chida K, Hakuno F, Takahashi SI. Hepatic steatosis induced by amino acid deficiency or by manipulation of the dietary amino acid composition. IUNS 21st ICN Buenos Aires, Argentina 15-20 Oct 2017

10) Goda Y, Nishi H, Kumano M, Yamanaka D, Kamei H, Yamanouchi K, Katsumata M, Kato H, Chida K, Nishihara M, Hakuno F, Takahashi SI. Lysine deficiency signal selectively induces lipid accumulation in muscle and adipose tissues of rats. IUNS 21st ICN Buenos Aires, Argentina 15-20 Oct 2017

11) Takahashi SI, Fukushima T, Yoshihara H, Furuta H, Kamei H, Duan C, Nakatsu Y, Kamata H, Komada M, Asano T, and Hakuno F Insulin Receptor Substrate-Associated Proteins:

The keys to regulation of insulin-like actions.
ComBio 2017 invited speaker.

12) Kumano M, Nishi H, Yamanaka D, Goda Y, Toyoshima Y, Takenaka A, Hakuno F,

Takahashi SI. 肝細胞におけるアミノ酸欠乏に
応答した糖新生酵素遺伝子の新しい発現抑制機構、日本アミノ酸学会第11回学術大会 2017年9月30日-10月1日(京都府立大学 稲盛記念会館、京都)

13) 伯野史彦、増田正人、中林靖、西宏起、
山中大介、高橋伸一郎、塩谷隆二 自己組織化マップを用いた食餌中アミノ酸濃度、血中アミノ酸濃度、肝臓脂肪量の関係分類 日本機械学会第30回計算力学講演会 (CDM2017) 2017年9月16日-18日(近畿大学・大阪)

14) Nishi H, Yamanaka D, Kamei H, Goda Y, Kumano M, Toyoshima Y, Takenaka A, Masuda M, Shioya R, Chida K, Hakuno F, Takahashi SI. Hepatic steatosis induced by amino acid deficiency or aby manipulation of the dietary amino acid composition. Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases 12th-17th March, 2017 (Ventura Beach Marriott, Ventura, CA, USA)

15) Kumano M, Nishi H, Yamanaka D, Kamei H, Goda Y, Toyoshima Y, Takenaka A, Chida K, Hakuno F, Takahashi SI. Amino acid-deficiency signal induces insulin-like effects on regulation of gluconeogenic gene regulation independently of insulin signaling in hepatocytes. Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases 12th-17th March, 2017 (Ventura Beach Marriott, Ventura, CA, USA)

16) Goda Y, Nishi H, Kumano M, Yamanaka D, Kamei H, Yamanouchi K, Katsumata M, Kato H, Chida K, Nishihara M, Hakuno F Takahashi SI. Lysine deficiency signal selectively induces lipid accumulation in muscle and adipose tissues of rats. Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases 12th-17th March, 2017 (Ventura Beach Marriott, Ventura, CA, USA)

17) Hakuno F, Watanabe C, Nakata L, Kubo M, Yonezawa-Sone M, Kasahara K, Takahashi SI. Serine phosphorylation of GLUT4 positively controls glucose transport activity of GLUT4 causing insulin resistance by growth hormone. Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases 12th-17th March, 2017 (Ventura Beach Marriott, Ventura, CA, USA)

18) Yu B, Ito A, Yoshida M, Ando Y, Liu T, 28) Hakuno F, Chida K, Takahashi SI. Discovery of novel anti-diabetic drugs by interrupting the association between DGK ζ and IRS-1. Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases 12th-17th March, 2017 (Ventura Beach Marriott, Ventura, CA, USA)

19) 合田祐貴、西宏起、山中大介、亀井宏泰、勝俣昌也、加藤久典、豊島由香、竹中

麻子、千田和広、伯野史彦、高橋伸一郎 全アミノ酸あるいはリジン不足させた食餌を給餌した成長期のラットでは脂肪組織が増加する 第39回日本分子生物学会 横浜 2016年12月2日

20) Yonezawa-Sone M, Kasahara K, Nakata L, Watanabe C, Yamanouchi K, Nishihara M, Chida K, Hakuno F, Takahashi SI Novel Roles of the Akt Substrate, AS47 in GH-Induced Inhibition of Insulin-Stimulated Glucose Uptake in Adipocytes without Affecting GLUT4 Translocation to Plasma Membranes. 8th International Congress of GRS-IGF society, November 6-9, 2016 (Tel Aviv, Israel)

21) 西宏起、亀井宏泰、山中大介、合田祐貴、豊島由香、竹中麻子、潮秀樹、加藤久典、千田和広、伯野史彦、高橋伸一郎 アミノ酸シグナルに応答した肝臓への脂質蓄積機構の解明 第6回TOR研究会 2016年9月30日 - 10月1日(東京大学)

22) 高橋伸一郎、伯野史彦、安藤康年 巨大なシグナル分子複合体 IRSome がインスリン活性の調節に果たす新しい役割 ワークショップ・BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会 / 第88回日本生化学会大会合同大会) 2015年12月2日(神戸)

23) 増田正人、館野昌洋、西宏起、高橋伸一郎、塩谷隆二、伯野史彦 機械学習による血中アミノ酸濃度から肝臓脂肪蓄積量の予測 late-breaking abstracts: BMB2015 (第38回日本分子生物学会年会 / 第88回日本生化学会大会合同大会) 2015年12月1日~4日(神戸)

24) Yu B, Liu T, Ando Y, Ito A, Yoshida M, Hakuno F, Chida K and Takahashi SI. The protein or compound that inhibits interaction between DGK ζ and IRS-1 restore the TNF- α -induced suppression of glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. 日本分子生物学会、神戸、H27.12.

25) 合田祐貴、西宏起、山中大介、亀井宏泰、山内啓太郎、勝俣昌也、潮秀樹、加藤久典、千田和広、伯野史彦、高橋伸一郎 食餌中の全アミノ酸やリジンの不足は筋肉への脂肪蓄積を誘導する 第38回日本分子生物学会年会 / 第88回日本生化学会大会合同大会、神戸ポートアイランド H27.12.1-4

26) 西宏起、山中大介、亀井宏泰、森友美、豊島由香、竹中麻子、潮秀樹、千田和広、伯野史彦、高橋伸一郎 アミノ酸欠乏をシグナルとした肝臓特異的な脂質蓄積の新機構の解明 第38回日本分子生物学会年会 / 第88回日本生化学会大会合同大会、神戸ポートアイランド H27.12.1-4

27) Yu B, Hakuno F, Takahashi SI "Insulin receptor substrates- associated proteins which are related with insulin resistance", International Seminar: Current boundaries of the expanding

landscape of insulin-like activities and beyond
24th-26th September 2015 (Cajal Institute,
Madrid, Spain)

28) Nishi H, Hakuno F, Takahashi SI “Fatty
liver caused by acute amino acid deficiency”
International Seminar: Current boundaries of
the expanding landscape of insulin-like
activities and beyond 24th September 2015
(Cajal Institute, Madrid, Spain)

29) Goda Y, Hakuno F, Takahashi SI “Lipid
accumulation in muscle by chronic amino acid
deficiency” International Seminar: Current
boundaries of the expanding landscape of
insulin-like activities and beyond 25th
September 2015 (Cajal Institute, Madrid, Spain)

30) Hakuno F Yoneyama Y, Takahashi SI
“Negative feedback regulation of IGF-I receptor
internalization by insulin receptor substrates”
International Seminar: Current boundaries of
the expanding landscape of insulin-like
activities and beyond 25th September 2015
(Cajal Institute, Madrid, Spain)

〔図書〕（計 2 件）

1) 高橋伸一郎、潮秀樹、加藤久典、伯野史彦、柴田重信、竹中麻子、豊島由香、勝俣昌也、中島一喜 2016 アミノ酸シグナルを利用した高品質食資源の開発技術の確立。JATAFF ジャーナル 4-4 トピックス

2) 高橋伸一郎、福嶋俊明、安藤康年、伯野史彦 2016 インスリン受容体基質を含む巨大分子複合体を介した新しいインスリン様活性調節機構 バイオサイエンスとインダストリー 74: 21-25.

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://endo.ar.a.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伯野 史彦 (HAKUNO, Fumihiko)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・
助教
研究者番号：30282700

(2) 研究分担者

伊藤 昭博 (ITOHI Akihiro)
国立研究開発法人理化学研究所・その
他・研究員
研究者番号：40391859

藤井 渉 (FUJII Wataru)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・
助教

研究者番号：40708161

(3) 連携研究者

高橋 伸一郎 (TAKAHASHI Shinichiro)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・
准教授
研究者番号：00197146

塩谷 隆二 (SHIOYA Ryuji)
東洋大学・総合情報学部・教授
研究者番号：70282689

(4) 研究協力者

()