

令和 2 年 6 月 20 日現在

機関番号：12611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00848

研究課題名(和文) 必須脂肪酸欠乏の脂肪酸代謝の制御機構とその生理的意義の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the regulation mechanism of fatty acid metabolism in the EFAD state and its physiological significance

研究代表者

市 育代 (Ichi, Ikuyo)

お茶の水女子大学・基幹研究院・講師

研究者番号：50403316

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳動物は必須脂肪酸が欠乏すると、生体内に存在するオレイン酸からミード酸(20:3n-9)という内因性の多価不飽和脂肪酸(PUFA)が産生される。本研究では、必須脂肪酸が欠乏すると脂肪酸伸長酵素ELOVL5がリン酸化修飾を介してオレイン酸にも基質特異性を有し、ミード酸の産生に関する新規的機構を明らかにした。また、必須脂肪酸欠乏時にミード酸の産生を阻害すると、肝臓から血中への脂質移行を担うリポタンパク質VLDLの分泌抑制を介して肝臓に中性脂肪蓄積を誘導することを明らかにした。これらの結果より、必須脂肪酸欠乏時のミード酸は肝臓の脂肪蓄積に対して抑制的に作用する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低栄養は様々な疾患の憎悪因子であり、高齢化が進むわが国においてその改善は重要な課題である。低栄養にはタンパク質の栄養が重要視されているが、脂質の栄養に関するエビデンスは不十分である。我々が食事から摂取しなければならない多価不飽和脂肪酸(PUFA)は生体の恒常性維持に重要で、欠乏するとミード酸という通常は存在しない内因性のPUFAが産生される。本研究ではこれまで不明であったミード酸の新たな産生機構と作用を明らかにした。これらの脂質の必要性を明らかにすることは、低栄養の病態において新たな治療へと繋がるのが期待できる。

研究成果の概要(英文)：In an essential fatty acid (EFA)-deficiency state, Mead acid (20:3n-9), is an unusual n-9 series polyunsaturated fatty acid (PUFA), which is endogenously synthesized from oleic acid (18:1n-9). Although Elovl5, a fatty acid elongase, has long been known to selectively elongate C18 and C20 PUFAs, it can use 18:1n-9 as a substrate for the synthesis of Mead acid under PUFA-deficient conditions. Further, we revealed a novel regulatory mechanism that the substrate preference of ELOVL5 was modified through phosphorylation. The function of Mead acid during EFA-deficiency is not known, but we showed that the inhibition of Mead acid synthesis induced hepatic triacylglycerol accumulation via the suppression of very low-density lipoprotein (VLDL) secretion in EFA-deficiency mice. From these results, it is possible that Mead acid functions as a substitute for the PUFA produced from EFAs in VLDL secretion during EFA-deficiency.

研究分野：栄養学

キーワード：多価不飽和脂肪酸 必須脂肪酸欠乏 脂肪酸代謝 脂肪肝 ミード酸

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

低栄養は種々の疾患の憎悪因子であり、高齢化が進むわが国において重要な社会問題である。ヒトには食事から摂らなければならない必須の脂質があるにも関わらず、低栄養における脂質栄養の重要性は明確にされていない。哺乳動物ではリノール酸(18:2n-6)や $\alpha$ -リノレン酸(18:3n-3)などを合成する酵素が存在しないため、これらのn-6系及びn-3系多価不飽和脂肪酸(PUFA)を食物から摂取する必要があり、必須脂肪酸とよばれている。哺乳動物においてPUFAは生体膜の主要な構成成分であり、その代謝物は免疫応答など生体の恒常性維持に重要である。食事由来のPUFAは通常の生活で欠乏することは殆どないが、クローン病などの脂肪吸収障害や無脂肪の中心静脈栄養などで生じることが報告されている。そして、必須脂肪酸欠乏に陥ると、皮膚障害や知能発達、易感染性、不妊等の症状を呈することが知られている。一方で、必須脂肪酸が欠乏するとミード酸(20:3n-9)という通常は存在しないPUFAが内因的に産生される。本研究では、これまで不明であった必須脂肪酸欠乏時に産生されるミード酸の新たな産生制御機構と、必須脂肪酸欠乏下におけるミード酸の肝臓での作用を明らかにする。

### 2. 研究の目的

#### 研究1 多価不飽和脂肪酸欠乏時に産生されるミード酸の新規的な産生制御機構

申請者はミード酸を産生する必須脂肪酸欠乏の培養細胞を用いて、ミード酸が内因的に存在するオレイン酸(18:1n-9)から2つの不飽和化酵素(FADS1およびFADS2)と1つの鎖長伸長酵素(ELOVL5)によって産生されることを明らかにしている【図1】(Biochim. Biophys. Acta., 2014)。ELOVL5は小胞体に局在する膜タンパク質で脂肪酸伸長反応の律速酵素である。哺乳動物のELOVL5には7つのサブタイプが存在し、脂肪酸の鎖長や不飽和度によって基質特異性が異なる。ELOVL5はC18PUFAからC20PUFAを産生する脂肪酸伸長酵素として知られているが、一価不飽和脂肪酸である18:1n-9に対する伸長活性は明確にされていない【図1】。申請者はこれまで、PUFAが十分に存在するときELOVL5はC18PUFAにしか活性を持たないが、PUFAが欠乏するとC18PUFAだけでなく、一価不飽和脂肪酸である18:1n-9にも活性を有してミード酸の産生に関与することを明らかにしている。

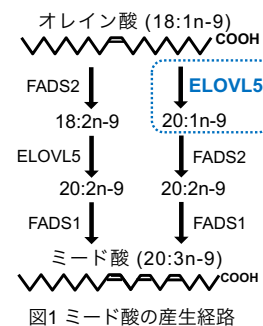


図1 ミード酸の産生経路

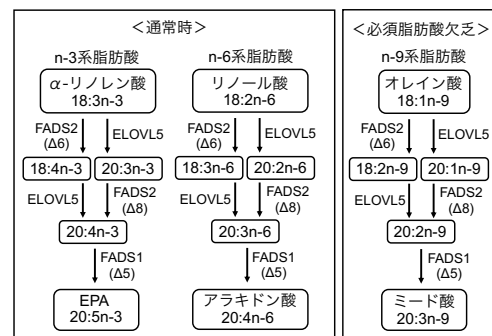
本研究では、多価不飽和脂肪酸欠乏時にELOVL5が18:1n-9に基質特異性を有する制御機構を明らかにすることで、PUFAが欠乏したときのみミード酸が産生される代謝変化の新たな機構を提示する。

#### 研究2 多価不飽和脂肪酸欠乏下におけるミード酸の生理作用

食事由来のPUFAが欠乏すると内因的に産生されるミード酸は、アラキドン酸(20:4n-6)やEPA(20:5n-3)と同じ高度不飽和脂肪酸(炭素数が20以上、二重結合が3つ以上)である。高度不飽和脂肪酸は、その代謝物が脂質メディエーターとして機能するだけでなく、リン脂質膜の流動性を確保する物理的特性がある。これらの高度不飽和脂肪酸とミード酸は構造が非常に類似していることから、ミード酸はPUFA欠乏時にこれらの高度不飽和脂肪酸の代替作用を担っている可能性がある。しかし、PUFA欠乏下においてミード酸がどのような作用を有しているかは不明である。

脂肪酸不飽和化酵素FADS2はn-6系PUFAのリノール酸からアラキドン酸、n-3系PUFAの $\alpha$ -リノレン酸からEPAを産生する第1段階の不飽和化酵素である【図2】。FADS2の機能不全では、C18PUFAの不飽和化が行えないことからC20PUFAが生成されず、アラキドン酸やEPA、DHAなどの高度不飽和脂肪酸の欠如をもたらす。FADS2はオレイン酸からミード酸の産生酵素でもあることから【図2】、必須脂肪酸欠乏時にFADS2を阻害しミード酸の産生抑制を誘導することで、必須脂肪酸欠乏時のミード酸の作用を明らかにできる可能性がある。

本研究では、食事由来のPUFA欠乏マウスにFADS2の阻害剤を与えミード酸の産生を阻害したときと、FADS2欠損マウスにPUFA欠乏食を与えミード酸の産生を完全に抑制したときの肝臓の表現型を解析することで、ミード酸の肝臓における新たな作用を明らかにする。



FADS: 脂肪酸不飽和化酵素 ELOVL: 脂肪酸伸長酵素

図2 多価不飽和脂肪酸の代謝

### 3. 研究の方法

#### (1) ELOVL5 の脂肪酸伸長活性の評価法

NIH3T3 細胞から膜画分を抽出し、基質である脂肪酸 CoA (18:3n-6-CoA or 18:1n-9-CoA) と炭素供与体であるマロニル CoA、補酵素 NADPH を混合し、in vitro での酵素反応を行った。反応後、伸長産物をガスクロマトグラフィー質量分析装置 (GC-MS) にて測定し、酵素反応後の増加量を算出した。

#### (2) FADS2 阻害剤を与えた必須脂肪酸欠乏マウスの肝臓における表現型の解析

8 週令の雄 C57BL/6J マウスを用いて、Control 群は 7% の大豆油食を、必須脂肪酸欠乏 (EFAD) 群は 7% のトリパルミチン (TAG-16:0) を含む EFAD 食をそれぞれ 12 日間与えた。その後、EFAD 群は必須脂肪酸欠乏食を与える EFAD 群と Fads2 阻害剤 SC-26196 (50 mg/kg 体重/日) を与える EFAD+SC 群に分けて、3 週間飼育を行い、Control 群も同様に 3 週間飼育を行った (n=5)。

#### (3) 必須脂肪酸欠乏の FADS2 欠損マウスの肝臓における表現型の解析

8~9 週令の雄 C57BL/6J 由来野生型マウス (WT) に 7% 大豆油を脂質源とする通常食 (CT 食) あるいは 7% のトリパルミチンを脂質源とする必須脂肪酸欠乏食 (EFAD 食) を与え、4 週間飼育した (WT-CT 群 or WT-EFAD 群, n=5)。FADS2 欠損マウス (KO) には EFAD 食を 4 週間与えた (KO-EFAD 群, n=5)。

### 4. 研究成果

#### 研究 1 多価不飽和脂肪酸欠乏時に産生されるミード酸の新規的な産生制御機構

酵母の脂肪酸伸長酵素である ELO2 は栄養源が枯渇した条件下でリン酸化タンパク質が存在することが報告されている。ELO2 のリン酸化部位はヒトやマウスの ELOVL5 にも保存されており、ELO2 は glycogen synthase kinase 3 (GSK3) の欠損株でリン酸化が消失することが報告されている。そこで申請者は、ELOVL5 にもリン酸化タンパク質が存在し、そのリン酸化タンパク質が PUFA の欠乏状態に変化するかを Phos tag-PAGE を用いて調べた。ミード酸が存在し PUFA 欠乏にある NIH3T3 細胞では ELOVL5 のリン酸化タンパク質は検出されなかったが、C20PUFA を添加した細胞ではリン酸化タンパク質が検出された【図 3A】。次に、C20PUFA を添加した細胞に GSK3 の阻害剤を添加したところ、ELOVL5 のリン酸化タンパク質は完全に消失した【図 3A】。一方、ELOVL5 のリン酸化には protein kinase C (PKC) の阻害剤による影響はみられなかった【図 3B】。そこで、ELOVL5 のリン酸化が基質特異性の変化に関わっているかを調べた。GSK3 阻害剤を添加した細胞の ELOVL5 の 18:1n-9 に対する活性は半分程度まで回復しており、それは PUFA 添加の影響を受けない 18:3n-6 と同程度であった【図 3C,D】。したがって、GSK3 阻害による ELOVL5 のリン酸化消失により 18:1n-9 に対する活性はほぼ回復していることが示された。さらに、ELOVL5 のリン酸化と基質特異性の変化は C20PUFA を添加した細胞に特異的な現象であった。

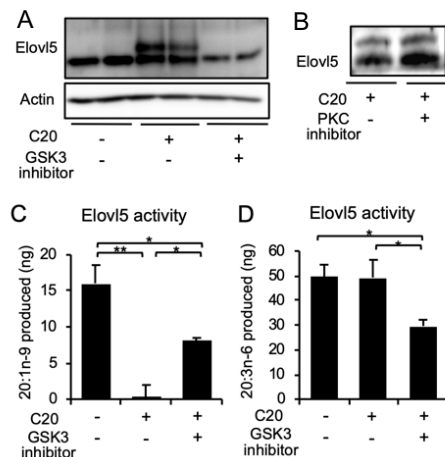


図3 ELOVL5のリン酸化を介した基質特異性の変化  
C20PUFA(25 アラキドン酸+25 M EPA)と GSK 阻害剤を添加した NIH3T3 細胞における ELOVL5 のリン酸化タンパク質と伸長活性 (\*:p<0.05)

また、ELOVL5 のリン酸化部位と予想される C 末端のアミノ酸をアラニンに置換した変異体 (T281A/S283A/S285A) を作成し、この変異体 ELOVL5 を HEK293T 細胞に導入し、in vitro の Elongation assay を行った。その結果、PUFA 欠乏細胞でみられた C20PUFA 添加による 18:1n-9 に対する活性消失は、リン酸化変異体を導入した細胞ではみられなかった【図 4A】。また、18:1n-9 の伸長産物である 20:1n-9 の減少もリン酸化変異体を導入した細胞では確認できなかった【図 4B】。したがって、ELOVL5 の C 末端領域のアミノ酸のリン酸化が C20PUFA 欠乏による基質特異性の変化の要因であることが示唆された。ELOVL の C 末端領域には基質結合ポケットが存在することが示唆されており、基質結合ポケット内の特定の amino 酸が基質特

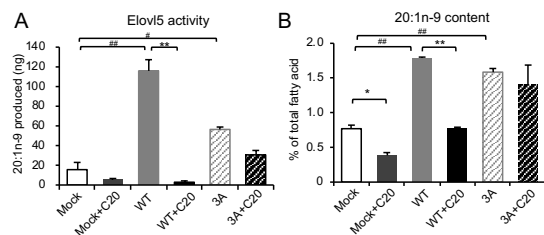


図4 ELOVL5のリン酸化変異体の基質特異性

ELOVL5のリン酸化部位と予想されるC末端のアミノ酸領域の変異体 (T281A/S283A/S285A) を作成し、この変異体 ELOVL5をHEK293T細胞に導入した。

異性に影響を与えることが示されている。必須脂肪酸欠乏時に ELOVL5 の基質特異性が変化するメカニズムは不明であるが、ELOVL5 の C 末端領域のリン酸化が基質結合ポケット付近の構造変化を引き起こし、基質特異性の変化をもたらした可能性が考えられる。

以上の結果より、PUFA が十分に存在するとき、ELOVL5 は GSK3 依存的なリン酸化タンパク質が存在し、18:3n-6 のような C18PUFA にしか活性をもたない【図 5】。一方、C20PUFA が欠乏すると ELOVL5 のリン酸化が消失し、一価不飽和脂肪酸である 18:1n-9 に対しても活性を有することで、ミード酸の産生に参与していることが分かった。多くの哺乳動物は進化の過程で、n-6 系及び n-3 系 PUFA を産生する能力を失い、これらの PUFA を食事から得ている。本研究では、食事由来の PUFA が欠乏したことを察知すると、生体内に存在する脂肪酸から内因的に PUFA を補うように脂肪酸代謝が変化する制御機構を初めて明確にし、ELOVL5 はその鍵となる酵素であることを明らかにした。

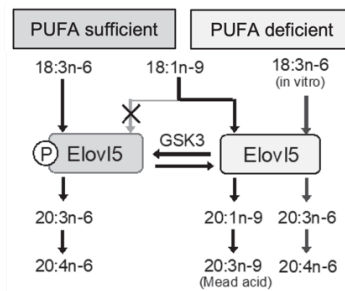


図5 多価不飽和脂肪酸欠乏時のミード酸産生の新規制御機構

## 研究 2 多価不飽和脂肪酸欠乏下におけるミード酸の生理作用

### (1) FADS2 阻害剤を与えた必須脂肪酸欠乏マウスの肝臓における表現型の解析

FADS2 阻害剤を与えた必須脂肪酸欠乏マウス (EFAD+SC) と必須脂肪酸欠乏マウス (EFAD) の肝臓の脂肪酸組成を比較したところ、食事由来の高度不飽和脂肪酸は減少せず、ミード酸

(20:3n-9) のみ半分程度まで減少した【図 6A】。そして、ミード酸が減少した EFAD+SC 群では肝臓の中性脂肪の蓄積が観察された【図 6B】。そこで、中性脂肪蓄積の要因として肝臓から血中の脂質の移行を担うリポタンパク質 VLDL に対する影響を調べた。その結果、FADS2 の阻害剤を与えたマウスでは VLDL の中性脂肪量が著しく減少しており【図 6C】、VLDL の分泌障害が生じていることが分かった。リン脂質の sn-2 位にアラキドン酸を導入する酵素 LPCAT3 の欠損マウスでは、肝臓のホスファチジルコリンのアラキドン酸 (20:4n-6) が減少することで、膜の流動性が低下し、VLDL への中性脂肪の移行が阻害されることが報告されている。そこで、血漿および肝臓のホスファチジルコリンの C20PUFA の組成に変化が見られるかを調べた。必須脂肪酸欠乏のマウスではホスファチジルコリンのアラキドン酸は半分程度まで減少していたが、ミード酸の増加により C20PUFA 量は Control 群と同程度であった【図 6D】。一方、EFAD+SC 群ではミード酸も減少していることから、ホスファチジルコリン中の C20PUFA 量は半分以下まで減少していた。したがって、リン脂質における C20PUFA の減少が VLDL の分泌障害を誘導している可能性がある。これらの研究より、必須脂肪酸欠乏時のミード酸は VLDL の分泌維持に重要で、脂肪肝に対して抑制的に作用していることが示唆された。(BBBC, 2018)

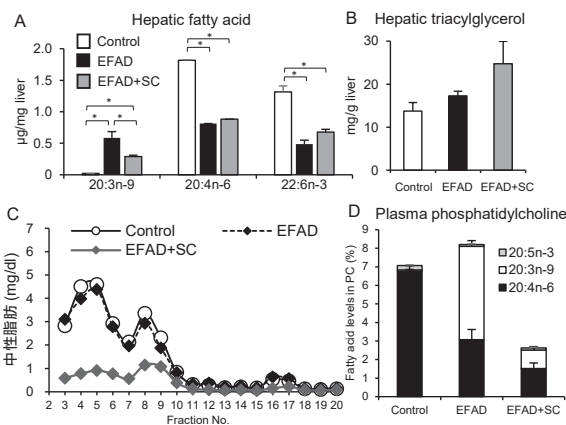


図6 FADS2阻害剤を与えた必須脂肪酸欠乏マウスの肝臓の脂肪蓄積

Control: 通常食、EFAD: 必須脂肪酸欠乏食、EFAD+SC: 必須脂肪酸欠乏食+FADS2 阻害剤、(A)肝臓の脂肪酸組成、(B)肝臓の中性脂肪量、(C)血漿中のリポタンパクを粒子サイズで分画し、各フラクションにおける中性脂肪濃度を測定、(D)血漿ホスファチジルコリンの C20PUFA 組成 (\*:p<0.05)

### (2) 必須脂肪酸欠乏の FADS2 欠損マウスの肝臓における表現型の解析

必須脂肪酸欠乏の FADS2 欠損マウス (KO-EFAD) の肝臓では、ミード酸 (20:3n-9) は検出されず、他の C20 以上の PUFA の減少も顕著であった。したがって、C18PUFA 総量は野生型マウスに必須脂肪酸欠乏食を与えた群 (WT-EFAD) と KO-EFAD 群で違いはみられなかった。一方、C20 以上の PUFA の総量は KO-EFAD 群で著しく減少した【図 7A,B】。

また、KO-EFAD 群は、野生型マウスに通常食を与えた群 (WT-CT) や WT-EFAD と比較すると、体重に違いはみられなかったが、肝臓重量の有意な増加と、肝臓

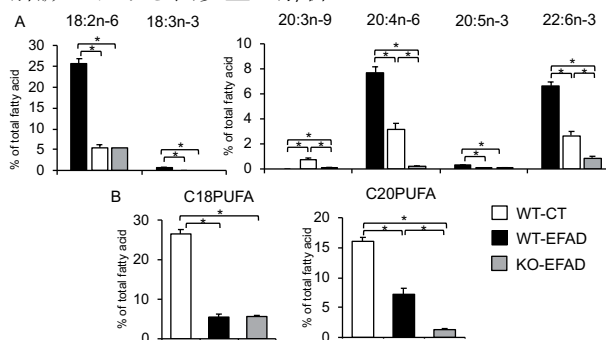


図7 必須脂肪酸欠乏のFADS2欠損マウスにおける肝臓の脂肪酸組成  
WT-CT: 野生型マウス+通常食、WT-EFAD: 野生型マウス+必須脂肪酸欠乏食、KO-EFAD: FADS2欠損マウス+必須脂肪酸欠乏食、(A) 肝臓の多価不飽和脂肪酸組成、(B) 肝臓のC18およびC20多価不飽和脂肪酸の総量 (\*:p<0.05)

における中性脂肪およびコレステロールの蓄積が顕著であった【図 8A,B】。さらに、KO-EFAD 群では脂肪酸合成酵素 (Fatty acid synthase; FAS) やアセチルカルボキシルラーゼ (Acetyl-CoA carboxylase; ACC) の遺伝子発現が有意に増加していた。そこで、脂肪酸合成酵素の転写調節因子である活性型 SREBP-1 のタンパク質発現を調べたところ、KO-EFAD 群ではこれらのタンパク質発現が著しく増加していた【図 8C】。したがって、必須脂肪酸欠乏食を与えた FADS2 欠損マウスにおける中性脂肪の蓄積には SREBP1 を介した脂肪酸合成の亢進が関与していることが示された。また、KO-EFAD 群ではコレステロール合成に関わる HMG-CoA の遺伝子発現が増加していたことから、肝臓においてコレステロールの合成も亢進している可能性が高いことが示唆された。

以上の結果より、ミード酸のような C20 以上の PUFA は C18PUFA に比べて肝臓の脂質合成系を抑える作用が高く、脂肪肝に対して抑制的に作用することが示唆された。

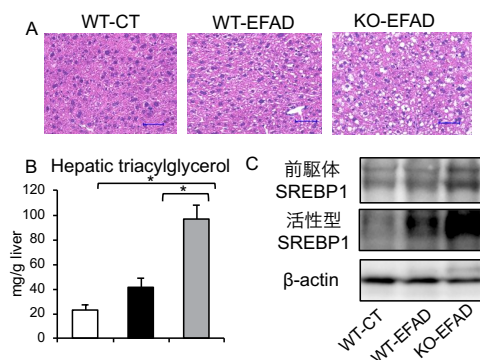


図8 必須脂肪酸欠乏のFADS2欠損マウスにおける肝臓の脂肪蓄積

WT-CT: 野生型マウス+通常食、WT-EFAD: 野生型マウス+必須脂肪酸欠乏食、KO-EFAD: FADS2欠損マウス+必須脂肪酸欠乏食, (A)肝臓のH&E染色、(B)肝臓の中性脂肪量、(C)SREBP-1のタンパク質発現 (\*:p<0.05)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 3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 市 育代	4. 巻 12
2. 論文標題 議論されなかった油（n-7系不飽和脂肪酸）	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Functional Food	6. 最初と最後の頁 106-109
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 市 育代	4. 巻 22
2. 論文標題 食品と生体内に存在するオキシステロール	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart View	6. 最初と最後の頁 668-672
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 有澤琴子、市 育代	4. 巻 56
2. 論文標題 脂肪滴の大きさを調節する脂肪滴膜タンパク質と膜脂質	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 化学と生物	6. 最初と最後の頁 248-254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Y. Hayashi, A. Shimamura, T. Ishikawa, Y. Fujiwara, I. Ichi	4. 巻 496
2. 論文標題 FADS2 inhibition in essential fatty acid deficiency induces hepatic lipid accumulation via impairment of very low-density lipoprotein (VLDL) secretion	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 549-555
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2018.01.064	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 K. Honda, T. Matoba, Y. Antoku, J.I. Koga, I. Ichi, K. Nakano, H. Tsutsui, K. Egashira	4. 巻 38
2. 論文標題 Lipid-Lowering Therapy With Ezetimibe Decreases Spontaneous Atherothrombotic Occlusions in a Rabbit Model of Plaque Erosion: A Role of Serum Oxysterols	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.	6. 最初と最後の頁 757-771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.117.310244	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 H. Ikegami, R. Kawawa, I. Ichi, T. Ishikawa, T. Koike, Y. Aoki, Y. Fujiwara	4. 巻 147
2. 論文標題 Excessive vitamin E intake does not cause bone loss in male or ovariectomized female mice fed normal or high-fat diets	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Nutr.	6. 最初と最後の頁 1932-1937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3945/jn.117.248575	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25件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 市 育代、林優里、藤原葉子
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏における脂肪酸伸長酵素ELOVL5のリン酸化を介した活性変化の制御機構
3. 学会等名 日本ビタミン学会第70回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 優里、市 育代、島村彩乃、石川朋子、藤原葉子
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏時のFads2阻害による脂肪肝誘導メカニズム
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 第30回夏期油脂・コレステロール研究会
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏時に産生される脂肪酸の役割とその制御機構
3. 学会等名 第30回夏期油脂・コレステロール研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 優里、市 育代、安田菜美季、藤原葉子
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏時に特異的にみられるELOVL5のリン酸化を介した脂肪酸伸長活性の制御機構
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 飯島佳奈、市 育代、阿部野祥子、藤原葉子
2. 発表標題 脂肪細胞の11 $\beta$ -HSD1を介した7 $\alpha$ -hydroxycholesterolの増加が脂肪蓄積に及ぼす影響
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横溝結加、市 育代、石川 朋子、藤原 葉子
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏の食物アレルギー増悪因子としての可能性
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 市 育代
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏時の代謝制御とその破綻がもたらす病態
3. 学会等名 第102回日本・栄養食糧学会関東支部大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市 育代, 林 優里, 安田菜美季, 藤原葉子
2. 発表標題 脂肪酸伸長酵素ELOVL5のリン酸化による脂肪酸代謝の制御メカニズム
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市 育代, 島村彩乃, 林優里, 満留 悠, 藤原葉子
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏時のミド酸産生の阻害による肝脂肪蓄積の制御機構
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市 育代
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏における脂肪酸代謝の新規制御機構
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市 育代
2. 発表標題 食事性の酸化ステロールと疾病との関連性
3. 学会等名 第39回日本臨床栄養学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市 育代
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏に特異的な長鎖脂肪酸の産生機構
3. 学会等名 第14回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市 育代
2. 発表標題 哺乳動物における必須脂肪酸欠乏時の脂肪酸代謝の制御機構
3. 学会等名 第30回植物脂質シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 林 優里, 市 育代, 山野美怜, 藤原葉子
2. 発表標題 脂肪酸伸長酵素Elovl5のリン酸化を介した基質特異性の変化
3. 学会等名 第59回 日本脂質生化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 満留 悠、市 育代、有澤琴子、藤原葉子
2. 発表標題 脂肪滴一重膜のリン脂質脂肪酸鎖が膜タンパク質の結合能に及ぼす影響
3. 学会等名 第71回日本栄養・食糧学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市 育代
2. 発表標題 脂肪酸の栄養状態で変化する生体応答の制御機構に関する研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市 育代，藤原葉子
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸欠乏の生体制御に関する分子栄養学的研究
3. 学会等名 脂溶性ビタミン総合研究委員会70周年記念講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 優里，市 育代，横溝結加，藤原葉子
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏マウスの食物アレルギーにおける小腸の多価不飽和脂肪酸の特徴的な変化
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y Hayashi, I Ichi, A Shimamura, T Ishikawa, Y Fujiwara
2. 発表標題 FADS2 inhibition in essential fatty acid deficiency induces hepatic triglyceride accumulation by impairment of lipoprotein secretion
3. 学会等名 Asian Congress of Nutrition 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y Hayashi, I Ichi, M Yamano, Y Fujiwara
2. 発表標題 The phosphorylation of Elovl5 controls fatty acid synthesis in essential fatty acid deficiency
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 優里, 市 育代, 島村彩乃, 七尾由貴, 石川朋子, 藤原葉子
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏マウスにおける 6不飽和化酵素阻害による肝臓の脂質蓄積の解析
3. 学会等名 第61回日本脂質生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 林 優里, 市 育代, 島村彩乃, 七尾由貴, 藤原葉子
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏時のミド酸産生阻害による肝臓コレステロール蓄積
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市 育代, 林 優里, 島村彩乃, 七尾 由貴, 藤原葉子
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏時に産生されるミード酸の減少が肝臓の脂肪蓄積に及ぼす影響
3. 学会等名 日本ビタミン学会第71回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市 育代
2. 発表標題 必須脂肪酸欠乏の生体制御機構に関する研究
3. 学会等名 日本ビタミン学会第71回大会 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市 育代, 林 優里, 安田菜美季, 藤原葉子
2. 発表標題 脂肪酸伸長酵素ELOVL5のリン酸化による脂肪酸代謝の制御メカニズム
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

[http://www-p.hles.ocha.ac.jp/food-eiyo/results/rr\\_ichi.html](http://www-p.hles.ocha.ac.jp/food-eiyo/results/rr_ichi.html)

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