

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09885

研究課題名(和文) エネルギー代謝と慢性炎症を制御するミトコンドリアダイナミクス

研究課題名(英文) Mitochondrial dynamics regulating energy metabolism and chronic inflammation.

研究代表者

野村 政壽 (Nomura, Masatoshi)

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：30315080

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)：ミトコンドリアは生体の栄養状態(同化/異化)を感知し、常に融合・分裂のバランスを変化させ、動的にその構造を変化させている。このミトコンドリアダイナミクスは、エネルギー代謝(ATP産生)や慢性炎症に関与している。すなわちミトコンドリアダイナミクスは肝細胞においてエネルギーセンサーとして機能し、FGF21発現を介して、脂肪組織、骨格筋でのインスリン感受性を上げるなど全身の代謝調節を行っている。また、ミトコンドリアダイナミクスはオートファジーを介して自然免疫を制御し、その障害により慢性炎症が生じることを明らかにした。ミトコンドリアダイナミクスは代謝と炎症をつなぐ分子メカニズムである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我国は高齢社会を迎え、糖尿病、肥満、NASHといった生活習慣病が急増し、その克服は健康寿命の延伸に不可欠である。過栄養の結果、自然免疫応答により慢性炎症が生じる。本研究は、代謝恒常性維持機構をオルガネラネットワークの視点から捉えた極めて独創性が高い研究であり、ミトコンドリアダイナミクスが生活習慣病に共通の分子基盤である慢性炎症を制御していることを明らかにした。ミトコンドリアダイナミクスが広範な細胞機能を制御し、生命現象の基盤をなす動作原理である。ミトコンドリアダイナミクスを標的とした生活習慣病の予防法さらには革新的医薬品開発につながる蓋然性が極めて高く、社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：Mitochondria sense the nutritional status of living body, constantly changing the balance between fusion and fission, and dynamically changing its structure. Mitochondrial dynamics is involved in energy metabolism and chronic inflammation. Mitochondrial dynamics functions as an energy sensor in hepatocytes and regulates systemic metabolism by increasing insulin sensitivity in peripheral tissues such as adipose tissue and skeletal muscle through FGF21 expression. In addition, mitochondrial dynamics regulates innate immunity via autophagy, and its disorder leads to chronic inflammation. In summary, mitochondrial dynamics is a molecular mechanism that links metabolism and inflammation.

研究分野：内分泌代謝学

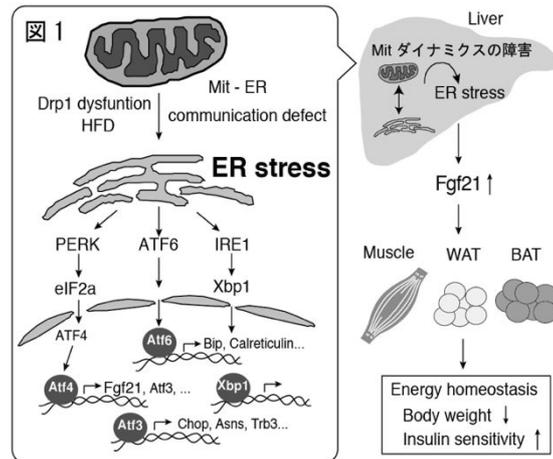
キーワード：ミトコンドリアダイナミクス 糖尿病 DRP1 インスリン感受性 小胞体ストレス オートファジー 慢性炎症 NASH

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ミトコンドリア(Mt)はATP産生、脂肪酸酸化などのエネルギー代謝に加え、細胞内 $[Ca^{2+}]_i$ 制御、オートファジー、アポトーシス制御など細胞の運命制御に関する細胞内小器官であり、近年、自然免疫応答を制御することが報告されている。自然免疫応答は本来病原体の構成成分を認識して炎症性サイトカインやI型インターフェロンの産生を誘導し感染防御を担っているものであるが、過栄養摂取による脂肪酸などの蓄積する栄養代謝物にも応答して慢性の炎症を引き起こす。すなわち自然免疫応答は糖尿病、NAFLDなど様々な生活習慣病の発症、増悪因子となる。したがって、ミトコンドリアはエネルギー代謝と慢性炎症を制御し生活習慣病発症・進展の鍵を握る細胞内小器官であると言える。

生体内でMtは常時分裂・融合を介してダイナミックにその形態を変化させ(Mtダイナミクス)、その分裂にはDynamin-related protein 1 (DRP1)とMt外膜の受容体であるMitochondrial fission factor (MFF)が関与する。DRP1がMFFに結合し、そのGTPase活性を利用してMtの分裂が生じる。したがって、DRP1ならびにMFFの欠損ではMtの分裂が阻害され、ネットワーク状のMtが形成される。これまでに我々は、肝細胞特異的Drp1欠損(Drp1LiK0)マウスを用いて、



Mtダイナミクスのエネルギー代謝における機能を明らかにしてきた。Mtダイナミクスの破綻により、オルガネラネットワークの破綻：電顕にてMtとERコンタクトサイトの減少(相互位置関係の乖離)。小胞体ストレスの惹起：ERストレスマーカーであるP8, ATF3, TRIB3, ASNS, CHOPの著明な発現増加。FGF21を介した臓器間代謝ネットワークの駆動：高脂肪食(HFD)を負荷したDrp1LiK0マウスでは血中Fgf21が増加し、筋肉、白色脂肪、褐色脂肪でのインスリン感受性が亢進。個体レベルのエネルギーフローは脂肪をより多く燃焼し肥満に抵抗性を示した。すなわち、Mtダイナミクス-ERストレス-Fgf21軸はエネルギー代謝調節におけるself-defenseシステムであることを明らかにした(図1 Wang L et al. Diabetologia 2014)。

### 2. 研究の目的

本研究ではMtダイナミクスがERストレス、自然免疫ならびにオートファジーを制御するメカニズムを解明し、Mtダイナミクスを標的としたエネルギー代謝・慢性炎症の制御法開発・臨床応用のための基礎的基盤を確立する。MtダイナミクスはMt自身の品質管理のみならず、エネルギー代謝や自然免疫を介する慢性炎症の発症に関与することが明らかになりつつある。本研究では肝臓に焦点を当て、ERストレスを介したエネルギー代謝恒常性維持機構、自然免疫、オートファジーを介する慢性炎症惹起機構におけるMtダイナミクスの役割を明らかにする。細胞をオルガネラネットワーク機構に基づくシステムとして捉え、システムを支えるMtダイナミクスを標的としたエネルギー代謝・慢性炎症の制御法開発・臨床応用へ向けた基礎的基盤の確立を目的とした。

### 3. 研究の方法

#### エネルギー代謝恒常性維持機構の解明

1) Mitochondrial associated membrane (MAM) 機能:

a) リン脂質解析: MtとER間のリン脂質やCa<sup>2+</sup>の輸送がMAMを通じて行われ、MAMのリン脂質組成がその機能に影響する。肥満ではMAMにおけるホスファチジルコリン/ホスファチジルエタノールアミン比(PC/PE)が増加し、カルシウム恒常性の破綻から肝臓のERストレスを引き起こす (Fu S

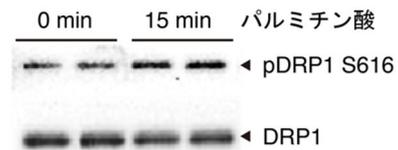
et al. Nature, 2011)。Drp1LiK0 マウス肝細胞を用い、LC/MS によるリポドーム解析を行い、PC/PE 比を含めた解析を行った。

b) Ca<sup>2+</sup>シグナリング : Mt は ER とコンタクトすることによってカルシウムの受け渡しや脂質代謝の効率性を高めて細胞機能を正常に維持している。Drp1LiK0 肝細胞での Mt と ER のオルガネラネットワークの破綻を、初代培養肝細胞を用いたイメージング解析から明らかにした。

#### 慢性炎症惹起機構の解明

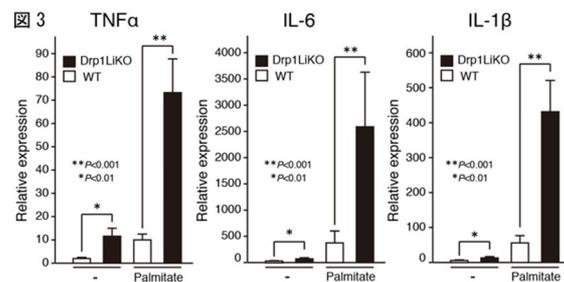
ミトコンドリア分裂の障害に伴う炎症惹起の分子メカニズムを解明するため、野生型、Drp1LiK0 マウスより初代培養肝細胞を調整し、パルミチン酸刺激による炎症性サイトカインの産生を調べた。まず野生型初代培養肝細胞でパルミチン酸処理により、DRP1 のセリン 616 のリン酸化が亢進し活性化している

図 2 野生型初代培養肝細胞



ことを明らかにした(図 2)。Drp1LiK0 由来初代培養肝細胞では、野生型に比べ、NF B の活性化、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 などの炎症性サイトカインの著明な産生亢進が見られた(図 3; mRNA 発現)。

また、小胞体ストレス応答性遺伝子である Atf3, P8, Chop, Trib3 mRNA 発現量の亢進も確認した。以上の結果を踏まえ、Mt ダイナミクスの慢性炎症発症における役割を ER ストレス応答、自然免疫応答制御、オートファジー制御の視点から解析した。



#### 1) ERストレス制御機構 :

ERストレス応答が慢性炎症を引き起こすことを明らかにした。HFD負荷によりDrp1LiK0肝臓ではERストレスが惹起されることを明らかにしている。肝組織における炎症性細胞浸潤、線維化などを評価し、ERストレスによるNASH進展への影響を解析した。

#### 2) 自然免疫応答制御 :

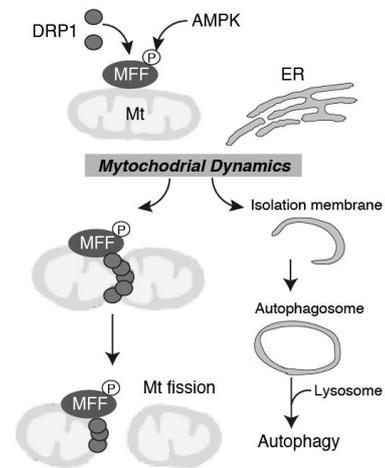
a) TOLL様受容体 : TLRは膜貫通型レセプターで、自然免疫における病原体の認識に必須とされている。宿主細胞のMtダイナミクスが直接的に病原体認識、炎症発症にどのような役割を担っているかを調べるため、TLRのリガンドであるグラム陰性菌リポ多糖 (LPS) を用いて、野生型及びDrp1LiK0 マウス由来の初代培養肝細胞に炎症を誘導し、炎症性サイトカイン関連遺伝子群の発現解析を行なった。

b) インフラマソーム : NLRP3インフラマソームは炎症に際して活性化される細胞質のタンパク質複合体で、IL-1 やIL-18の分泌を引き起こす。インフラマソームは、単球やマクロファージといった骨髄系細胞の他、脂肪化肝細胞においても形成される。Drp1LiK0マウス肝臓ではIL-1 の著明な発現亢進を認めており、野生型及び Drp1LiK0マウス由来の初代培養肝細胞を用い、ATPなどの非感染性刺激によるインフラマソーム活性化機構におけるMtダイナミクスの役割を明らかにした。

#### 3) オートファジー制御 :

オートファジーは細胞内浄化システムとして、2型糖尿病などの生活習慣病や各種炎症性疾患の発症を抑止し、自然免疫応答においても重要な機能をもつ。吉森らは、哺乳類細胞のオートファゴソームはMtとERの接触部位 (MAM)において形成されることを報告している。さらに、骨格筋でのオートファジーの抑制によりFgf21がmitokineとして分泌されることから、Mtダイナミクスが骨格筋でもオートファジーを制御している可能性が示唆される。最新の研究により、MFFは細胞内エネルギーセンサーであるAMPKにより直接リン酸化修飾を受け、Mt分裂を引き起こし、オートファジーを促進することが報告された (Zhang & Lin, Cell Metab 2016, Toyama et al. Science 2016, 右

図)。そこでDrp1LiK0マウスを飢餓(50%カロリー制限)、過栄養状態(HFD)にて飼育し、肝臓組織でのリン酸化AMPKおよびLC3-1/IIタンパク質発現をWestern blotにて検出し、オートファゴソーム形成におけるMtダイナミクスの機能を明らかにする。LC3-IIはオートファゴソーム膜上のフォスファチジルエタノールアミン(PE)と共有結合することから、MAMのリン脂質組成の変化(PC/PE比の増加)はオートファジー機能の低下につながる可能性がある。したがって、MtとERのコンタクトサイトの減少によるオートファゴソーム膜供給の減少に加え、PE生成量の低下によるリン脂質組成の変化がオートファジー機能に影響を与えている可能性が示唆される(前項MAM機能の研究計画を参照)。また、最近ミトコンドリアオートファジー(マイトファジー)が、ミトコンドリアの品質管理に重要であることが示唆されており、Drp1がマイトファジーに関与するか検討を行った(右上イメージ)。



影響を与えている可能性が示唆される(前項MAM機能の研究計画を参照)。また、最近ミトコンドリアオートファジー(マイトファジー)が、ミトコンドリアの品質管理に重要であることが示唆されており、Drp1がマイトファジーに関与するか検討を行った(右上イメージ)。

#### 4. 研究成果

##### エネルギー代謝恒常性維持機構の解明

1) Mitochondrial associated membrane (MAM) 機能:

a) リン脂質解析: リン脂質中の脂肪酸組成が変化すると小胞体ストレスが誘導される。HFD-Drp1LiK0マウスを用いた肝メタボローム解析の結果、長鎖脂肪酸の著しい増加が認められた。さらにLC/MSによるリピドミクス分析を行い、PC/PEの変化を調べた結果、PC/PE比の増加が見られ、MAMの機能低下が示唆された。膜分画を行い、Mt、ER、MAMそれぞれにおいてのリン脂質変動を解析することが今後の検討課題である。

b) Ca<sup>2+</sup>シグナリング: Drp1LiK0肝組織の電子顕微鏡初見より、MtとERのオルガネラネットワークの破綻が示唆されていた。今回、初代培養肝細胞のFluo4を用いたCa<sup>2+</sup>イメージングにて、ERからのカルシウム放出の低下が見られ、Rhod2を用いて観察では小胞体からMtへのCa<sup>2+</sup>流入の著明な減少を認め、機能的にもMtとERのオルガネラネットワークの破綻が示された。

##### 慢性炎症惹起機構の解明

1) ERストレス制御機構:

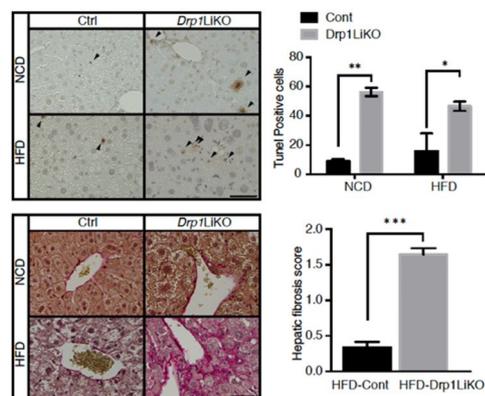
高脂肪食を負荷したDrp1LiK0では肝細胞の腫大、炎症細胞浸潤、細胞死(Tunel陽性細胞)の増加、肝線維化(Picosirius染色)の進行を認め、非アルコール性脂肪肝(NASH)様の所見を呈した(図4)。ERストレスにより炎症が惹起されたことが示唆された。

2) 自然免疫応答制御:

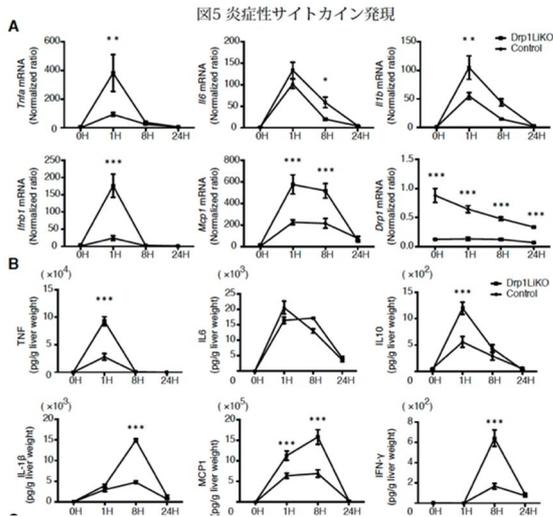
初代培養肝細胞をLPSにより刺激し、IL-6, TNF-などの炎症性サイトカイン発現をリアルタイムPCRおよびELISAにより経時的(1, 8, 24h後)に定量評価した(図5A:mRNA, 5B:protein)。Tnfa, Il1b, Ifb1, Mcp1が刺激1h後をピークに、Drp1LiK0肝細胞で有意に上昇した。興味あることに、野生型でDrp1の遺伝子発現が減少した。このことからDrp1が炎症に対して抑制的に働いていることが示唆された。

次に、Drp1LiK0と野生型マウス初代培養肝細胞を用いてマイクロアレイ解析により網羅的に遺伝子発現解析を行った(図6)。Drp1LiK0肝細胞において発現が増加した遺伝子群をオントロジー解析し

図4 肝細胞死と線維化

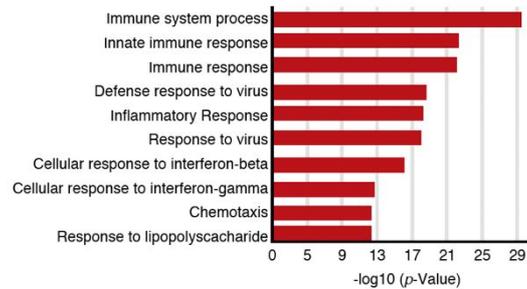


た結果、自然免疫システムカテゴリー遺伝子の発現量が有意に増加していた。このことはDrp1LiK0



マウス肝組織で自然免疫の過剰応答が生じていることを示唆している。ミトコンドリアダイナミクスの破綻により肝組織で ER ストレスとともに自然免疫の過剰応答が生じ、NASH につながったものと推測された。

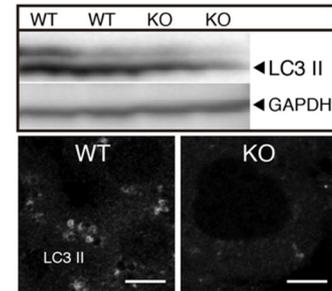
図6 Top 10 enrichment in biological process (up-regulated genes)



### 3) オートファジー制御：

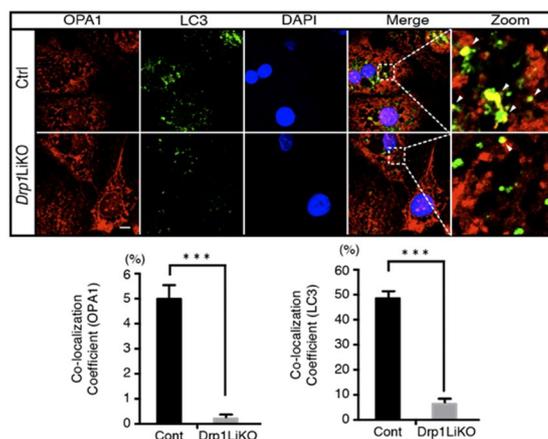
オートファジーは細胞内浄化システムとして機能し、2 型糖尿病などの生活習慣病や各種炎症性疾患の発症を阻止していることが報告され、自然免疫応答においても重要な機能をもつことが知られている (Deretic et al. Nat Rev Immunol. 2013)。過栄養による過剰な脂肪酸により、オートファジーが抑制されることが NASH の発症要因の一つとなる (Tanaka et al. Hepatology, 2016)。そこで、HFD を負荷した Drp1LiK0 肝臓でオートファジーを調べたところ、オートファゴソームを反映する LC3II 発現が低下することが明らかとなった (図 7, 上段:LC3-II 蛋白発現を示すウェスタンブロット, 下段:LC3-II 抗体を用いた肝臓の免疫組織染色 bar:10 μm) 吉森らはオートファゴソーム膜が Mt と ER のコンタクトサイトの ER 膜に由来することを報告している (Hamasaki et al. Nature 2013) すなわち、Mt ダイナミクスはオートファゴソームの形成を介してオートファジーを制御している可能性が強く示唆される。

図7 オートファジーの障害



次に、Drp1LiK0 および野生型マウス初代培養肝細胞を用いて、LPS 刺激を行い、オートファゴソームの細胞内局在を調べた (図 8)。ミトコンドリア内膜蛋白である OPA1 および LC3 抗体を用いて免疫二重染色を行い、共焦点顕微鏡を用いて、ミトコンドリアとオートファゴソームの共局在を調べた。野生型の肝細胞では、OPA1 陽性のミトコンドリアの約5%が LC3 陽性となり、逆に LC3 陽性のオートファゴソームの50%は OPA1 陽性であった。すなわち、正常な肝細胞では LPS 刺激後にオートファジーが見られ、そのうち50%はミトコンドリアオートファジーであり、ミトコンドリア全体の約5%がオートファジーを受けていることが明らかとなった。一方、Drp1LiK0 肝細胞ではこのミトコンドリアオートファジーがほぼ完全に障害されていた。このことから、ミトコンドリアダイナミクスはオートファジーに不可欠であり、その障害が肝臓での炎症増悪につながることを示唆された。ミトコンドリアダイナミクスは代謝と炎症をつなぐ分子メカニズムである。

図8 マイトファジーの障害



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 18件／うち国際共著 18件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Takekoshi K, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, Katabami T, Nomura M, Tanaka T, Matsuda T, Imai T, Yamada M, Asada S, Kawata N, Naruse M.	4. 巻 66
2. 論文標題 Correlation between urinary fractionated metanephrines in 24-hour and spot urine samples for evaluating the therapeutic effect of metyrosine: a subanalysis of a multicenter, open-label phase I/II study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocr J.	6. 最初と最後の頁 1063, 1072
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1507/endocrj.EJ19-0125.	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 該当する
1. 著者名 Oshige T, Nakamura Y, Sasaki Y, Kawano S, Ohki T, Tsuruta M, Tokubuchi I, Nakayama H, Yamada K, Ashida K, Tajiri Y, Nomura M.	4. 巻 58
2. 論文標題 Bromocriptine as a Potential Glucose-lowering Agent for the Treatment of Prolactinoma with Type 2 Diabetes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intern Med.	6. 最初と最後の頁 3125, 3128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.2755-19.	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 該当する
1. 著者名 Uchida K, Nomura M, Yamamoto T, Ogawa Y, Teramoto N.	4. 巻 471
2. 論文標題 Rab8a Is Involved in Membrane Trafficking of Kir6.2 in the MIN6 Insulinoma Cell Line	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pflugers Arch.	6. 最初と最後の頁 877, 887
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00424-018-02252-1.	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 該当する
1. 著者名 Kurita Y, Ohki T, Soejima E, Yuan X, Kakino S, Wada N, Hashinaga T, Nakayama H, Tani J, Tajiri Y, Hiromatsu Y, Yamada K, Nomura M.	4. 巻 65
2. 論文標題 A High-Fat/High-Sucrose Diet Induces WNT4 Expression in Mouse Pancreatic -cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Kurume Med J	6. 最初と最後の頁 55, 62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2739/kurumemedj.MS652008.	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 該当する

1. 著者名 Johzuka J, Ona T, Nomura M.	4. 巻 34
2. 論文標題 One Hour In Vivo-like Phenotypic Screening System for Anti-cancer Drugs Using a High Precision Surface Plasmon Resonance Device.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anal Sci	6. 最初と最後の頁 1189, 1194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/analsci.18P013.	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 該当する

1. 著者名 Baba T, Otake H, Inoue M, Sato T, Ishihara Y, Moon JY, Tsuchiya M, Miyabayashi K, Ogawa H, Shima Y, Wang L, Sato R, Yamazaki T, Suyama M, Nomura M, Choi MH, Ohkawa Y, Morohashi KI.	4. 巻 1
2. 論文標題 Ad4BP/SF-1 regulates cholesterol synthesis to boost the production of steroids.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Commun Biol	6. 最初と最後の頁 18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-018-0020-z. eCollection 2018.	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 該当する

1. 著者名 Maruyama K, Takayama Y, Sugisawa E, Yamanoi Y, Yokawa T, Kondo T, Ishibashi KI, Sahoo BR, Takemura N, Mori Y, Kanemaru H, Kumagai Y, Martino MM, Yoshioka Y, Nishijo H, Tanaka H, Sasaki A, Ohno N, Iwakura Y, Moriyama Y, Nomura M, Akira S, Tominaga M.	4. 巻 6
2. 論文標題 The ATP Transporter VNUT Mediates Induction of Dectin-1-Triggered Candida Nociception.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 306, 318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.08.007.	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 該当する

1. 著者名 Abe M, Shivappa N, Ito H, Oze I, Abe T, Shimizu Y, Hasegawa Y, Kiyohara C, Nomura M, Ogawa Y, Hebert JR, Matsuo K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Dietary inflammatory index and risk of upper aerodigestive tract cancer in Japanese adults.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 24028, 24040
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.25288. eCollection 2018 May 8.	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 該当する

1. 著者名 Sanematsu K, Nakamura Y, Nomura M, Shigemura N, Ninomiya Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Diurnal Variation of Sweet Taste Recognition Thresholds Is Absent in Overweight and Obese Humans.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 E297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu10030297.	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 該当する

1. 著者名 Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, Katabami T, Nomura M, Tanaka T, Matsuda T, Imai T, Yamada M, Harada T, Kawata N, Takekoshi K.	4. 巻 65
2. 論文標題 Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multi-center trial in Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 359, 371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ17-0276.	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 該当する

1. 著者名 Moriyama Y, Nomura M.	4. 巻 39
2. 論文標題 Clodronate: A Vesicular ATP Release Blocker.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Trends Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 13, 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tips.2017.10.007.	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 Yamada Y, Tabata M, Abe J, Nomura M, Harashima H.	4. 巻 107
2. 論文標題 In Vivo Transgene Expression in the Pancreas by the Intraductal Injection of Naked Plasmid DNA.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Pharm Sci.	6. 最初と最後の頁 647, 653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2017.09.021.	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 Wang Y, Subramanian M, Yurdagul A Jr, Barbosa-Lorenzi VC, Cai B, de Juan-Sanz J, Ryan TA, Nomura M, Maxfield FR, Tabas I.	4. 巻 171
2. 論文標題 Mitochondrial Fission Promotes the Continued Clearance of Apoptotic Cells by Macrophages.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 331, 345
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2017.08.041.	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 Inoue C, Zhao C, Tsuduki Y, Udono M, Wang L, Nomura M, Katakura Y.	4. 巻 3
2. 論文標題 SMARCD1 regulates senescence-associated lipid accumulation in hepatocytes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 NPJ Aging Mech Dis.	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41514-017-0011-1.	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 該当する

1. 著者名 Kato Y, Hiasa M, Ichikawa R, Hasuzawa N, Kadowaki A, Iwatsuki K, Shima K, Endo Y, Kitahara Y, Inoue T, Nomura M, Omote H, Moriyama Y, Miyaji T.	4. 巻 114
2. 論文標題 Identification of a vesicular ATP release inhibitor for the treatment of neuropathic and inflammatory pain.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A.	6. 最初と最後の頁 E6297, E6305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1704847114.	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 該当する

1. 著者名 Moriyama Y, Hiasa M, Sakamoto S, Omote H, Nomura M.	4. 巻 13
2. 論文標題 Vesicular nucleotide transporter (VNUT): appearance of an actress on the stage of purinergic signaling.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Purinergic Signal.	6. 最初と最後の頁 387, 404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11302-017-9568-1.	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 該当する

1. 著者名 Eritja N, Felip I, Dosil MA, Vigezzi L, Mirantes C, Yeranian A, Navaridas R, Santacana M, Llobet-Navas D, Yoshimura A, Nomura M, Encinas M, Matias-Guiu X, Dolcet X.	4. 巻 24
2. 論文標題 A Smad3-PTEN regulatory loop controls proliferation and apoptotic responses to TGF- in mouse endometrium.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cell Death Differ.	6. 最初と最後の頁 1443, 1458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/cdd.2017.73.	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 Tamada H, Kiryu-Seo S, Hosokawa H, Ohta K, Ishihara N, Nomura M, Mihara K, Nakamura KI, Kiyama H.	4. 巻 525
2. 論文標題 Three-dimensional analysis of somatic mitochondrial dynamics in fission-deficient injured motor neurons using FIB/SEM.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Comp Neurol.	6. 最初と最後の頁 2535, 2548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.24213.	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

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Otsuka Y, Nomura M
2. 発表標題 Deletion of the Drp1 gene in pancreatic beta cells leads to islet hyperplasia and diet-induced obesity in mice
3. 学会等名 55th EASD annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nomura M
2. 発表標題 Mitochondrial dynamics in pancreatic beta cells
3. 学会等名 The 16th Conference of Asian Society for Mitochondrial Research and Medicine (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野村政壽
2. 発表標題 代謝と炎症を制御するミトコンドリアダイナミクス
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野村政壽
2. 発表標題 炎症を制御するミトコンドリアの新たな機能
3. 学会等名 第22回日本心血管内分泌代謝学学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野村政壽
2. 発表標題 ミトコンドリアと糖尿病
3. 学会等名 第56回日本糖尿病学会九州地方会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野村政壽
2. 発表標題 ミトコンドリアと糖尿病
3. 学会等名 第18回日本ミトコンドリア学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 王麗香、花田有希、武市幸奈、嶋田伸吾、坂本昌平、蘆田健二、野村政壽
2. 発表標題 代謝と炎症を制御するミトコンドリアダイナミクス
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 花田有希、武市幸奈、王麗香、嶋田伸吾、坂本昌平、蘆田健二、野村政壽
2. 発表標題 栄養状態の変化に応じた肝脂質代謝におけるミトコンドリア分裂因子Mffの役割
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武市幸奈、花田有希、王麗香、嶋田伸吾、井林雄太、坂本昌平、石原直忠、蘆田健二、野村政壽
2. 発表標題 ミトコンドリア分裂は脂質代謝を制御する
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井林雄太、王麗香、花田有希、武市幸奈、坂本昌平、蘆田健二、野村政壽
2. 発表標題 Mitochondrial fission in brown adipose tissue
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

久留米大学 内分泌代謝内科 基礎研究  
<http://med.kurume-u.com/kenkyu/kiso.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
連携 研究者	石原 直忠  (Ishihara Naotada)  (10325516)	久留米大学・付置研究所・教授    (37104)	