

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03972

研究課題名(和文) インスリン受容体基質のユビキチン修飾の制御機構とその生理的・病態的意義の解明

研究課題名(英文) Regulatory mechanism of ubiquitin modification of insulin receptor substrates and its physiological and pathological significance.

研究代表者

高橋 伸一郎 (Takahashi, Shin-Ichiro)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・教授

研究者番号：00197146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,100,000円

研究成果の概要(和文)：動物の正常な生命活動に必須な同化ホルモン、インスリン/インスリン様成長因子の広範な生理活性の発現には、シグナル伝達分子であるインスリン受容体基質(IRS)が必須である。我々は、IRSが多くのタンパク質(IRSAP)と複合体を形成し、これが全く新しいメカニズムでインスリン様活性の調節に重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。今回、細胞の置かれた状況に応答して、あるいは細胞特異的に特定のユビキチンリガーゼや脱ユビキチン化酵素がIRSと相互作用することによりIRSの分解が調節され、その結果、筋分化やがんの悪性化など、動物の健康寿命の延伸に重要な生命現象が調節されていることを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでIRSは、インスリン/インスリン様成長因子の作用発現を仲介する単なるシグナル分子と考えられてきた。しかし、本研究により、IRSの本態機能は、多くの生体情報を合流させるための「シグナルハブ」であり、インスリン/インスリン様成長因子の細胞内シグナルや栄養因子のシグナルなどに応答してIRSの量を変動させることによって、この機能をダイナミックに調節していることが明らかとなり、学術的意義も大きい。今後は、今までと全く異なる観点から、IRSが動物の一生に果たす役割を明らかにし、その成果は、成長異常、糖尿病、老化、がんなどに対して、新しい機序で作用する薬剤や治療法の開発へ直結すると期待している。

研究成果の概要(英文)：Insulin receptor substrates (IRSs) are essential for the induction of a wide range of physiological activities of the anabolic hormone insulin/insulin-like growth factor (insulin-like activities), which lead to healthy life in animals. We have found that IRSs form complexes with a number of proteins (IRSAPs), which play an important role in the regulation of insulin-like activities by a completely novel mechanism. In this study, we found that IRS degradation is regulated by the interaction of specific ubiquitin ligases and deubiquitinating enzymes with IRS in response to the cellular context or in a cell-specific manner, which in turn regulates vital events important for the healthy life span of animals such as muscle differentiation and malignant transformation of cancer.

研究分野：動物生命科学・動物生産科学、分子内分泌学、生体シグナル学

キーワード：代謝・内分泌制御 インスリン インスリン様成長因子 インスリン受容体基質 細胞内シグナル伝達
インスリン様活性 筋分化 がん

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

動物の正常な生命活動に必須な同化ホルモン、インスリン様成長因子 (IGF) / インスリン (INS) の広範な生理活性 (インスリン様活性) は、活性化されたそれぞれの受容体キナーゼによってチロシンリン酸化されるインスリン受容体基質 (IRS) を介して発現される^{1,2,3)}。何らかの理由で IRS を介した IGF/INS 細胞内シグナル伝達が抑制されると、成長遅滞や糖尿病、老化などが誘導・進行する。これに対してこのシグナルが過剰に伝達されると、過成長・がん化などが起こる⁴⁾。しかし、未だに現在提唱されている分子機構では説明できない生理現象や疾病状態も数多く残されている。

我々は、IGF/INS の重要なシグナル伝達因子である IRS が、IGF / INS 刺激非依存的に細胞内で多種類の IRS 結合タンパク質 (IRSAP と命名) と相互作用し、巨大な分子複合体 (IRSome と命名) を形成しており、他の因子の刺激や生体が置かれた生理状態に応答して IRSome の構成タンパク質がダイナミックに変化し、インスリン / IGF シグナル・生理活性を変化させることを発見した⁵⁾。更に IGF / INS の標的となっている種々の培養細胞や動物モデルの組織から、IRS-1 および IRS-2 と相互作用する IRSAP の同定を種々の手法を用いて進め、50 種類以上のタンパク質の同定に成功した。これらは機能的に、IRS の細胞内局在を決定するタンパク質、IRS の寿命や品質を調節するタンパク質、IRS を介したインスリン様シグナル・生理活性を修飾するタンパク質、細胞骨格機能を制御しているタンパク質、RNA 代謝を制御するタンパク質、これまで知られていない機構で生理活性を仲介するタンパク質などに分類できた⁶⁾。

特に、IRSAP には、ユビキチン化関連分子として、Nedd4、Mdm2 や Cullin などのユビキチンリガーゼ (E3)、USP7 や USP9X などの脱ユビキチン化酵素 (DUB) が多数含まれていた。この中で、Nedd4 は IRS をモノユビキチン化し、モノユビキチン化 IRS は細胞膜画分へと移行し IGF-1 受容体に効率良くチロシンリン酸化されることを見出した⁷⁾。一方、IGF の刺激に応じて USP7 が IRS から乖離、この際 IGF シグナルに応答して Cullin が IRS に結合、IRS がポリユビキチン化されてプロテアソームによって分解され、細胞が IGF に対して脱感作された状態になることもわかった⁸⁾。一連の研究成果から、「IRS は種々の E3 や DUB と相互作用し、ユビキチン化がダイナミックに変動、これを介して IRS の量と質がコントロールされ、IGF/INS シグナル・活性も調節される」という本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

ここまでの我々の研究成果は『生体の置かれた生理状態や細胞外因子の刺激に応答して IRS と複数種の E3 や DUB との相互作用が変化することにより、IRS のユビキチン化がダイナミックに変動する。この変動を介して IRS の「質」と「量」が調節され、IRS を介した IGF 生理活性が変化、これを反映して動物の発達・成長・成熟・代謝・老化が制御、これに異常が起こると疾病に陥る』という動物の一生における種々の生命現象の新しい制御機構、疾病の発症の存在を強く示唆している。したがって、本研究の核心をなす学術的「問い」は、「IRS のユビキチン化制御の生理的・病態的意義は何か」である。

このような背景のもと、本研究では、IRS のユビキチン化を介した IGF/INS シグナル・生理活性、そしてこれを反映した動物の発達・成長・成熟・老化の新しい制御機構、この異常を主因とする疾病の新しい発症機構を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) インスリン様活性が観察される培養細胞を用いた IRSAP の網羅的同定

種々のインスリン / IGF 標的細胞より、yeast two-hybrid screening、IRS と共免疫沈降されるタンパク質のプロテオミクス解析、IRS と biotin ligase の fusion タンパク質を利用した BioID 法などにより、IRS-1 あるいは IRS-2 (IRS の 4 種類のアイソフォームのうち、インスリン様活性発現に関与していることが示されている 2 種) に相互作用する IRSAP を網羅的に同定した。

(2) 培養細胞系を用いて当該 IRSAP と IRS の相互作用機構、IRSAP が IRS を介したインスリン様シグナル・インスリン様活性を修飾する分子機構の解析

同定した IRSAP が、IRS-1/2 とどのような様式で結合するのかを検討した。更に、種々のインスリン / IGF 標的細胞において、当該 IRSAP の過剰発現や発現抑制などにより IRS と IRSAP の相互作用を調節することで、IRS の量、インスリン様シグナルやインスリン様活性がどのように変化するかを検討した。

4. 研究成果

(1) IRS-1 の新しい分解制御機構とその生理的意義

SCF -TRCP 複合体により IRS-1 の IGF 依存的分解が起こる⁹⁾

IGF-1 の長期刺激によって IRS-1 はプロテアソーム依存的に分解されることから、IRS-1 をユビキチン化する E3 ユビキチンリガーゼを探索した。プロテオミクス解析により、IRS-1 結合タ

ンパク質として、SCF 構成因子のうち基質の認識に関わっている F-box タンパク質のひとつ、-TRCP を同定することに成功した。ラット筋芽細胞 L6 の -TRCP を発現抑制したところ、IGF-I 長期刺激によって誘導される IRS-1 の分解が抑制された。IGF-I 刺激に応答して -TRCP が mTORC1 経路の活性化依存的に IRS-1 と結合することも併せ、mTORC1 経路の活性化によって誘導される IRS-1 の分解には SCF -TRCP 複合体が必要と考えられた。

IRS-1 と SCF -TRCP 複合体の結合には、mTORC1 経路の活性化による IRS-1 のセリンリン酸化が必要である⁹⁾

mTORC1 経路の活性化に応答して起こる SCF -TRCP 複合体による IRS-1 分解に必要なリン酸化される Ser/Thr 残基を決定した。-TRCP はリン酸化された Ser/Thr 残基を含むコンセンサス配列を介して基質を認識することが知られているが、IRS-1 の 422 番目の Ser 残基をアラニン残基に置換すると、IGF-I 刺激による IRS-1 の分解が抑制されることを見出した。更に、この変異型 IRS-1 (S422A) は IGF-I 刺激に応答した -TRCP との相互作用が完全に消失した。

今回、プロテオミクス解析から、複数の Ser/Thr ホスファターゼが IRS-1 と結合することが明らかとなった。いずれのホスファターゼが IRS-1 を脱リン酸化するのかを、各分子を発現抑制した細胞の抽出液とリン酸化 IRS-1 を用いた in vitro アッセイによって解析した。その結果、PP2A の発現抑制によるのみ、IRS-1 に対する脱リン酸化活性が減少することがわかった。続いて、PP2A が IRS-1 の分解に与える影響を検討するため、ホスファターゼ阻害剤である Calyculin A 処理や PP2A の触媒サブユニットの発現抑制を行った L6 細胞を IGF-I 刺激し、IRS-1 量を経時的に解析した。その結果、両条件で IGF-I 依存的な IRS-1 の分解が早期に誘導された。他の結果も併せ、mTORC1 経路による IRS-1 Ser/Thr のリン酸化、PP2A による脱リン化が、IGF-I 刺激依存的な IRS-1 の分解を調節することが明らかとなった。

SCF -TRCP 複合体による IRS-1 の分解は、活性化 IGF-I 受容体の細胞膜滞留時間を短縮させる¹⁰⁾

IGF-I が細胞膜上の IGF-I 受容体 (IGF-IR) に結合すると、受容体に内蔵されたチロシンキナーゼが活性化され、IRS をリン酸化し、これを引き金にして下流シグナル経路が活性化、IGF の広範な生理活性が発現することは前述したとおりである。同時に、活性化した IGF-IR が細胞膜から細胞内へエンドサイトーシスされることで、IGF-IR を介したシグナル伝達が終結すると考えられている。これまでに、我々は、クラスリン依存性エンドサイトーシスのアダプター分子 AP-2 を IRS-1 結合タンパク質として同定し、IRS-1 と AP-2 の相互作用による IGF-IR のエンドサイトーシスの調節機構を検討してきた。すでに我々は、IRS-1 が AP-2 と直接結合することを明らかにし、IRS-1 内の AP-2 結合部位を同定している。今回、ラット筋芽細胞 L6 を用いた解析の結果、IGF-I 刺激後 1 時間までは IGF-IR は細胞膜上に保持されるが、その後 AP-2 依存的に活性化型 IGF-IR がエンドサイトーシスされることがわかった。この細胞に IRS-1 を過剰発現すると IGF-IR のエンドサイトーシスが抑制され、この抑制は AP-2 と結合できない IRS-1 変異体の過剰発現では観察されなかった。逆に IRS-1 を発現抑制すると、より短時間の IGF-I 刺激で IGF-IR のエンドサイトーシスが誘導された。これらの結果は、IRS-1 が AP-2 との相互作用を介して IGF-IR のエンドサイトーシスを阻害することを示している。

下流シグナル経路の阻害剤を用いた実験から、mTORC1 経路が活性化すると、負のフィードバック機構によって IGF-I の長時間刺激後に IRS-1 が分解され、その結果 AP-2 依存的な IGF-IR のエンドサイトーシスが引き起こされることがわかった。一連の結果より、IRS-1 は IGF-IR のエンドサイトーシスに対するフィードバック制御因子として機能し、IGF-IR を介した持続性作用の発現を可能にしていると考えられた。そこで、リン酸化が起こるセリン残基に変異を導入することで SCF -TRCP 複合体による分解に耐性となった IRS-1 変異体を細胞に導入し、IGF-I 刺激によって起こる PI 3-kinase 経路の活性化を経時的に解析したところ、野生型 IRS-1 と比べて Akt (PI 3-kinase 経路下流のセリン/スレオニンキナーゼ) の活性化の持続時間が長くなることが今回明らかとなった。逆に、IRS-1 を発現抑制した細胞では IGF-I 依存的な Akt の活性化が一過的になった。Akt の持続的な活性化は一過的な活性化と比べて、転写因子 FoxO を効率的に抑制し、IGF の骨格筋タンパク質分解系に対する抑制作用に必要であった。他の結果も合わせ、mTORC1 による IRS-1 の量制御が IGF シグナルの持続時間を決定し、IGF の長期作用の発現に重要な役割を果たしていることと結論した。

IRS-1 の分解の阻害は、筋分化に必要な細胞競合を抑制する¹¹⁾

最近、細胞集団において、より適応度の高い細胞が近接する他の細胞と競合し、適応度の低い細胞が「敗者」として排除され細胞死し、適応度の高い細胞が「勝者」として生存して増殖する、いわゆる「細胞競合」という現象が観察されることが明らかになってきた。我々は、IGF のシグナルを仲介するインスリン受容体基質 (IRS)-1 を恒常的に発現させた L6 筋芽細胞と野生型細胞を混合して培養すると、IRS-1 を恒常的に発現した L6 細胞は細胞膜上の活性化 IGF-IR の量が多くなり、細胞接着能の減弱を介した細胞競合によって排除され、筋分化が阻害されることが明らかとなった。AP-2 と結合できない IRS-1 変異体の過剰発現ではこのような現象が起こらないことから、SCF -TRCP による IRS-1 量の調節が、筋分化の恒常生維持に重要な役割を果たしていることを示すことができた。

(2) IRS-2 の新しい分解制御機構とその生理的意義

USP9X の高発現によって IRS-2 の分解が誘導される¹²⁾

がん細胞ではしばしば IRS の高発現が認められ、がんの発症や進行との関与が示唆されている。そこで本研究では、IRS-2 を高発現するヒト前立腺がん細胞株 PC3 を用いて、前立腺がん細胞において IRS-2 が高発現する分子機構、および IRS-2 の高発現ががん形質の発現に果たす役割を明らかにすることを目的に研究に着手した。我々は、LC-MS/MS 解析により IRS と相互作用するタンパク質を網羅的に解析する過程で、IRS-2 が DUB の一つ、USP9X と相互作用することを発見した。DUB は、標的分子からユビキチンを取り除く活性を持つ酵素で、USP9X は IRS-2 の量制御に関わっている可能性が考えられた。そこでまず、USP9X がヒト前立腺がん細胞株 PC3 の内在性の IRS-2 と相互作用することを、共免疫沈降法を用いて確認した後、発現抑制系などを用いて、PC3 細胞では、USP9X が IRS-2 との相互作用を介して IRS-2 を脱ユビキチン化、プロテアソーム分解から保護し、IRS-2 タンパク量が高レベルに維持されることを明らかにした。

IRS-2 量が高レベルに維持されるとがん細胞の悪性化が引き起こされる¹²⁾

PC3 細胞を用いて、USP9X および IRS-2 の発現抑制を行い IGF 下流経路の活性化を評価した。その結果、USP9X は IRS-2 の高発現の維持を介して無血清培養下でも IGF-IR/Erk (MAP kinase 経路下流のセリン/スレオニンキナーゼ) 経路の活性化を維持していることがわかった。一方、驚いたことにリコンビナント IGF-1 を培地に添加した際の Erk のリン酸化は、USP9X および IRS-2 の発現抑制の影響を受けなかった。この結果は、PC3 細胞において IRS-2 は IGF シグナル伝達自体には必須でないことを示している。つまり、IRS-2 は IGF シグナルを仲介する働きとは別の機構で、無血清培養下で IGF-IR/Erk 経路の活性化を維持していると考えられた。

続いて、この機構が PC3 細胞の足場依存性増殖、そしてがん形質である足場非依存性増殖に果たす役割を DNA 合成測定および軟寒天コロニー形成アッセイにより検討した。その結果、PC3 細胞では、Erk のリン酸化状態とよく相関して無血清培養下でも DNA 合成が認められ、この DNA 合成は IGF-IR チロシンキナーゼ阻害剤処理および、USP9X または IRS-2 の発現抑制によって低下した。軟寒天コロニー形成アッセイにおいても、同様の結果が得られ、USP9X は IRS-2 の高発現を維持することで、全く新しい機構で IGF-IR/Erk の活性化を介した PC3 細胞の足場非依存性増殖能を維持していると結論した。

低アミノ酸栄養状態の肝細胞では IRS-2 が増加し、液性因子の分泌を促進する

これまでに、我々は、低アミノ酸栄養状態の動物の肝臓で IRS の分子種の一つである IRS-2 のタンパク量が増加することを発見している¹³⁾。そこで、この現象が、肝細胞で再現できるかを検討した。ヒト肝がん由来細胞株 (HuH-7) を血清やアミノ酸を全く含まない培地 (Zero 培地) で 24 時間培養したところ *in vivo* 肝臓と同様に、IRS-2 タンパク量が顕著に増加し、この結果から、「肝細胞自身がアミノ酸欠乏を認識し、IRS-2 を増加させる」ことがわかった。そこで、HuH7 細胞に、種々の脱ユビキチン化酵素 (USP) の siRNA を導入して発現抑制した後、Full 培地または Zero 培地で培養して細胞抽出液を調製、IRS-2 量を測定した。その結果、USP15 を発現抑制すると、Zero 培地で培養することによる IRS2 のタンパク量増加が阻害され、このことは、Zero 培地での培養による IRS-2 タンパク量増加機構の一部に USP15 が関与している可能性を示していた。

アミノ酸欠乏に応答して IRS-2 の増加によりインスリン様シグナル経路の下流も増強され、トリグリセリド (TG) の蓄積が確認されたが、IRS-2 を siRNA でノックダウンしても、TG 蓄積は影響を受けなかった。IRS-2 の増加の生理的意義を検討するために、Full 培地または Zero 培地で HuH-7 細胞を長時間培養し、サイトカインアレイを用いて培養上清中の分泌タンパク量を調べた結果、多くのサイトカインの分泌量に変化が観察された。以上の結果より、アミノ酸欠乏に応答して増加する IRS-2 は、現在受け入れられているインスリン様シグナル経路の仲介分子としての機能とは異なる未知の機構を介して、液性因子の分泌を制御していると結論した。このようにユビキチン化修飾による IRS 量の調節は、アミノ酸に応答した生理反応にも重要な役割を果たしていると考えられた。

(3) 今後の展望

現在我々は、IRS-1 あるいは IRS-2 の分解の新しい生理的意義を明らかにするために、IRS と IRSAP の相互作用を修飾するような低分子化合物の取得を進めている。最近になり、IRS-1 と AP2 の相互作用を検出する High-throughput screening 系を確立し、理化学研究所の化合物ライブラリーから IRS-1 と AP2 の結合を阻害する候補化合物の同定に成功した。これらの化合物が IGF シグナル経路の活性化の持続時間への影響を現在検討中である。このようなアプローチによって、IRS と IRSAP の相互作用が果たす特定の役割を特定していきたいと考えている。

IRS には複数の分子種の存在が知られ、いずれもアミノ末端側に PH ドメインや PTB ドメインを有し、それ以外の領域は分子種間で相同性が低く、固定された三次元構造を有しない「天然変性タンパク質」としての性質を示す。それぞれの IRS を過剰発現や発現抑制した細胞や動物の表現系の解析から、主に IRS-1 は代謝制御、IRS-2 は発達・成長制御を担っているなどの仮説が提示されているが、IRS-1 と IRS-2 の生理機能の差異は全く確定していない。申請者らは、驚いた

ことに、IRS-1 を介して形成される IRSome には RNA (IRSAR と命名) が含まれており^{6,14,15)}、RNA の少なくとも一部は、IRSome の形成に関わっていることを発見している。近年、天然変性タンパク質と RNA による「液-液相分離」により膜を持たない細胞内構造体を形成、さまざまな生理機能を担っていることが示されており、IRS-1 はこの仕組みを介してシグナルハブを形成していると推定される。一方、IRS-2 にはこのような性質は観察されないが、今回の研究成果のように、今まで報告されていない機構によって、種々の液性因子の分泌の調節を引き起こし、これらの因子の細胞内シグナル経路の活性化を介して新たな生理活性を発現している可能性が考えられる。

本研究で得られた多くの知見とここに述べた一連の結果は、IRS の本態機能は、多くの生体情報を合流させるためのシグナル分子の「シグナルハブ」であることを明確に示している。今後は、今までとは全く異なる観点から、IRS が動物の一生に果たす役割を明らかにする必要があると確信している。その成果は、成長異常、糖尿病、老化、がんなどに対して、新しい機序で作用する薬剤や治療法の開発へ直結すると期待している。

謝辞 本研究をサポートくださった国内外の研究分担者、連携研究者、協力研究者、研究に関与くださった皆さん、そして日本学術振興会に感謝したい。

参考文献

- 1) ホルモンと臨床 57: 307 (2009)、2) J Mol. Endocrinol 61: T69 (2018)、3) 蛋白質核酸酵素 41: 267 (1996)、4) 化学と生物 51: 389 (2013)、5) Biochem Biophys Res Commun 404: 767 (2011)、6) Front Endocrinol 6:73 (2015)、7) Nat Commun 6:6780 (2015)、8) Biochem Biophys Res Commun 423: 122 (2012)、9) iScience 5: 1 (2018)、10) eLife 7. pii: e32893 (2018)、11) Front Endocrinol 11:96 (2020)、12) Oncotarget 9: 33871 (2018)、13) Endocr J 61: 499 (2014)、14) FEBS Lett 587:2319 (2013)、15) Front Endocrinol 5: 24 (2014)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 4件／うちオープンアクセス 14件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Nishi Hiroki, Uchida Kaito, Saito Maki, Yamanaka Daisuke, Nagata Haruka, Tomoshige Hinako, Miyata Ichiro, Ito Koichi, Toyoshima Yuka, Takahashi Shin-Ichiro, Hakuno Fumihiko, Takenaka Asako | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Essential Amino Acid Intake Is Required for Sustaining Serum Insulin-like Growth Factor-I Levels but Is Not Necessarily Needed for Body Growth | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cells | 6. 最初と最後の頁 1523 ~ 1523 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11091523 | 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 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Takahashi S-I, Perks CM | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Editorial: The Role of the IGF/Insulin-IGFBP Axis in Normal Physiology and Disease. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Front. Endocrinol. | 6. 最初と最後の頁 892140 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2022.892140 | 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 Goda Y, Yamanaka D, Nishi H, Masuda M, Kamei H, Kumano M, Ito K, Katsumata M, Yamanouchi Y, Kataoka N, Hakuno F, Takahashi S-I | 4. 巻 297 |
| 2. 論文標題 Dietary lysine restriction induces lipid accumulation in skeletal muscle through an increase in serum threonine levels in rats | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J Biol Chem | 6. 最初と最後の頁 101179 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.101179 | 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 Fukushima S, Nishi H, Kumano M, Yamanaka D, Kataoka N, Hakuno F, Takahashi S-I | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 A Novel Amino Acid Signaling Mediated by Ornithine Governs Glucose-6-phosphatase Transcription | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 iScience | 6. 最初と最後の頁 102778 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.102778 | 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 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Nakura T, Ozoe A, Narita Y, Matsuo M, Hakuno F, Kataoka N, Takahashi S-I | 4. 巻 187 |
| 2. 論文標題 Rbfox2 mediates exon 11 inclusion in insulin receptor pre-mRNA splicing in hepatoma cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochimie | 6. 最初と最後の頁 25-31 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biochi.2021.05.007 | 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 - |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Uchida K, Inoue K, Hasegawa Y, Hakuno F, Takahashi SI, Takenaka A | 4. 巻 85 |
| 2. 論文標題 Endogenous testosterone reduces hepatic lipid accumulation in protein-restricted male rats | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nutrition | 6. 最初と最後の頁 111130 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2020.111130 | 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 Masaki So, Ikeda Shun, Hata Asuka, Shiozawa Yusuke, Kon Ayana, Ogawa Seishi, Suzuki Kenji, Hakuno Fumihiko, Takahashi Shin-Ichiro, Kataoka Naoyuki | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Myelodysplastic Syndrome-Associated SRSF2 Mutations Cause Splicing Changes by Altering Binding Motif Sequences | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Genetics | 6. 最初と最後の頁 338 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fgene.2019.00338 | 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 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Yagi Takashi, Toyoshima Yuka, Tokita Reiko, Taguchi Yusuke, Okamoto Yoshihisa, Takahashi Shin-Ichiro, Kato Hisanori, Minami Shiro | 4. 巻 83 |
| 2. 論文標題 Low-protein diet enhances adiponectin secretion in rats | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry | 6. 最初と最後の頁 1774 ~ 1781 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1621153 | 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 Takahashi Shin-Ichiro | 4. 巻 48-49 |
| 2. 論文標題 IGF research 2016?2018 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Growth Hormone & IGF Research | 6. 最初と最後の頁 65 ~ 69 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ghir.2019.10.004 | 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 Hase Katsunori, Contu Viorica Raluca, Kabuta Chihana, Sakai Ryohei, Takahashi Masayuki, Kataoka Naoyuki, Hakuno Fumihiko, Takahashi Shin-Ichiro, Fujiwara Yuuki, Wada Keiji, Kabuta Tomohiro | 4. 巻 NO |
| 2. 論文標題 Cytosolic domain of SIDT2 carries an arginine-rich motif that binds to RNA/DNA and is important for the direct transport of nucleic acids into lysosomes | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Autophagy | 6. 最初と最後の頁 1 ~ 15 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2020.1712109 | 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 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Okino Ryosuke, Usui Ami, Yoneyama Yosuke, Takahashi Shin-Ichiro, Hakuno Fumihiko | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Myoblasts With Higher IRS-1 Levels Are Eliminated From the Normal Cell Layer During Differentiation | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology | 6. 最初と最後の頁 1 ~ 10 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.00096 | 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 - |

| | |
|--|----------------------|
| 1. 著者名 Yoneyama Y, Lanzertorfer P, Niwa H, Umehara T, Shibano T, Yokoyama S, Chida K, Weghuber J, Hakuno F, Takahashi S-I. | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 IRS-1 acts as an endocytic regulator of IGF-I receptor to facilitate sustained IGF signaling with clathrin adaptor AP2 complex. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 elife | 6. 最初と最後の頁 e32893 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.32893 | 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 Hakuno F, Takahashi S-I | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 IGF1 receptor signaling pathways | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Mol Endocrinol | 6. 最初と最後の頁 T69-T86 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/JME-17-0311 | 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 - |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Yoneyama Y, Inamitsu T, Chida K, Iemura SI, NatsumeT, Maeda T, Hakuno F, Takahashi S-I | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Serine phosphorylation by mTORC1 promotes IRS-1 degradation through SCF-b-TRCP E3 ubiquitin ligase | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 iScience | 6. 最初と最後の頁 1-18 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2018.06.006 | 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 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Furuta H, Yoshihara H, Fukushima T, Yoneyama Y, Ito A, Worrall C, Girnita A, Girnita L, Yoshida M, Asano T, Komada T, Kataoka N, Chida K, Hakuno F, Takahashi S-I. | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 IRS-2 deubiquitination by USP9X maintains anchorage-independent cell growth via Erk1/2 activation in prostate carcinoma cell line | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Oncotarget | 6. 最初と最後の頁 33871-33883 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26049 | 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 Sukhanov S, Higashi Y, Shai SY, Snarski P, Danchuk S, D'Ambra V, Tabony M, Woods TC, Hou X, Li Z, Ozoe A, Chandrasekar B, Takahashi S-I, Delafontaine P. | 4. 巻 38 |
| 2. 論文標題 SM22 (Smooth Muscle Protein 22-) Promoter-Driven IGF1R (Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor) Deficiency Promotes Atherosclerosis. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol | 6. 最初と最後の頁 2306-2317 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.118.311134 | 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 Ueda K, Nakatsu Y, amamotoya T, Ono H, Inoue Y, Inoue M, Mizuno Y, Matsunaga Y, Kushiya A, Sakoda H, Fujishiro M, Takahashi S-I, Matsubara A, Asano T. | 4. 巻 10 |
| 2. 論文標題 Prolyl isomerase Pin1 binds to and stabilizes acetyl CoA carboxylase 1 protein, thereby supporting cancer cell proliferation | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Oncotarget | 6. 最初と最後の頁 1637-1648 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.26691 | 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 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Nakatsu Y, Matsunaga Y, Yamamotoya T, Ueda K, Inoue MK, Mizuno Y, Nakanishi M, Sano T, Yamawaki Y, Kushiya A, Sakoda H, Fujishiro M, Ryo A, Ono H, Minamino T, Takahashi SI, Ohno H, Yoneda M, Takahashi K, Ishihara H, Katagiri H, Nishimura F, Kanematsu T, Yamada T, Asano T. | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Prolyl Isomerase Pin1 Suppresses Thermogenic Programs in Adipocytes by Promoting Degradation of Transcriptional Co-activator PRDM16 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cell Rep | 6. 最初と最後の頁 3221-3230 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.02.066. | 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 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 高橋伸一郎、亀井宏泰、富岡征大、清家瞳、永田晋治、尾添淳文、伯野史彦 | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 進化から学ぶインスリン様ペプチドシステムの生理的意義：動物の一生の健康を司る同化ホルモン | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 化学と生物 | 6. 最初と最後の頁 240-250 |
| 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 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 西宏起、伯野史彦、高橋伸一郎 | 4. 巻 76 |
| 2. 論文標題 解説 アミノ酸の新機能：血中プロファイルに応じた脂質代謝の変動 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 バイオサイエンスとインダストリー | 6. 最初と最後の頁 467-471 |
| 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 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 伯野史彦、沖野良輔、高橋伸一郎 | 4. 巻 274 |
| 2. 論文標題 筋分化過程における細胞競合：インスリン受容体基質（IRS-1）の役割 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 医学のあゆみ | 6. 最初と最後の頁 509-515 |
| 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 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 伯野史彦、西宏起、山中大介、増田正人、高橋伸一郎 | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 血中アミノ酸プロファイル変動を利用した新しい脂肪肝の改善法 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 実験医学増刊 | 6. 最初と最後の頁 817-822 |
| 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 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 高橋伸一郎、伯野史彦 | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 成長ホルモンは、実は「異化ホルモン」である | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 成長代謝 | 6. 最初と最後の頁 1-4. |
| 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 - |

〔学会発表〕 計50件（うち招待講演 21件 / うち国際学会 17件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 『学術』研究と『生術』研究のリエゾンから生まれたOne Earth Guardians育成プログラム |
| 3. 学会等名 第2回One Health One World公開講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Development of High-Quality Foods Using Metabolic Regulatory Amino Acid Signaling: Effectiveness of AI (artificial intelligence)/DX (digital transformation) Nutrition for the Next-Generation Study of Nutrition |
| 3. 学会等名 Japan-Hungary Joint Conference on Animal Health and Nutrition (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山中大介, 増田正人, 西宏起, 合田祐貴, 伯野史彦, 高橋伸一郎, 伊藤公一 |
| 2. 発表標題 メタボローム解析でわかるアミノ酸シグナルが肝細胞の脂肪蓄積に果たす役割 |
| 3. 学会等名 日本分子細胞生物学会ワークショップ |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 アミノ酸コードによる物質代謝の制御: 糖尿病を含めた代謝疾患への新しいアプローチ |
| 3. 学会等名 健康寿命延伸を考える会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 インスリン様活性を修飾する機構の多様性と生理的意義 |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第73回大会part2 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎、伯野史彦、山中大介、西宏起、合田祐貴、増田正人、片岡直行、潮秀樹、宮本崇史、豊島由香、竹中麻子、島野仁 |
| 2. 発表標題 古くて新しいアミノ酸コードの研究 |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎、伯野史彦 |
| 2. 発表標題 物質代謝を制御するアミノ酸コード-次世代栄養学『AI Nutrition』のすすめ |
| 3. 学会等名 第15回KOPEM-MDC（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Insulin Receptor Substrate (IRS)-Associated Proteins: The keys to regulation of insulin-like actions which are important for healthy life span |
| 3. 学会等名 第44回日本基礎老化学会大会（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 基礎研究と応用研究のリエゾンから生まれたOne Earth Guardians育成プログラムとムーンショットプロジェクト：次世代栄養学『AI Nutrition』が果たす役割 |
| 3. 学会等名 自治医科大学医学研究科教育委員会主催大学院特別講義（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Topics provided from Basic Research: What is Growth Hormone? It was formerly a metabolism-regulatory hormone... |
| 3. 学会等名 Forum on Growth Hormone Research 2021 (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎、伯野史彦 |
| 2. 発表標題 代謝制御性アミノ酸シグナル：血中アミノ酸プロファイルに応答して物質代謝が制御される |
| 3. 学会等名 第10回超異分野学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 西宏起、福嶋沙良、山中大介、伯野史彦、高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 Metabolic adaptations to amino acid starvation in hepatocyte |
| 3. 学会等名 日本分子生物学会MBSJ2020 ワークショップ |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Koh Nakayama, Mikako Ito, Akio Masuda, Kinji Ohno, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi and Naoyuki Kataoka |
| 2. 発表標題 Transcriptional and post-transcriptional regulation under hypoxic conditions |
| 3. 学会等名 日本分子生物学会MBSJ2020 ワークショップ (招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 umihiko Hakuno, Hiroki Nishi, Daisuke Yamanaka, Yuki Goda, Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Serum amino acid profile regulates tissue-specific lipid metabolism regulation in response to protein nutritional status |
| 3. 学会等名 日本分子生物学会MBSJ2020 ワークショップ(招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 飼料中のアミノ酸含量で肉質をコントロールする：基礎研究と応用研究のリエゾンから生まれたOne Earth Guardians育成プログラム |
| 3. 学会等名 第10回畜産ネットワークwebセミナー(招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎、伯野史彦、山中大介、竹中麻子、豊島由香、中林靖 |
| 2. 発表標題 アミノ酸シグナルによる物質代謝制御 |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会シンポジウム(招待講演) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 西宏起、増田正人、尾崎依、竹中麻子、武尾里美、相垣敏郎、伯野史彦、高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 動物の脂質代謝の調節に関わる新しい液性代謝制御シグナル系の発見 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 朝重陽菜子、長田悠加、西宏起、山中大介、豊島由香、竹中麻子、片岡直行、伯野史彦、高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 アミノ酸欠乏が肝臓のインスリン様成長因子-I遺伝子発現に及ぼす影響の解析 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 伯野史彦、増田正人、渡邊聡、高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 IGFシグナルの振動と安定化が細胞の運命を決定する |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fumihiko Hakuno, Masato Masuda, Ryosuke Okino, Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Synchronization of IGF signal by cell competition during myogenesis |
| 3. 学会等名 第57回日本生物物理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fumihiko Hakuno, Masato Masuda, Tatsuya Hayashi, Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Numerical simulation of insulin-like growth factor-I (IGF-I) signal |
| 3. 学会等名 第57回日本生物物理学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Amino acid signals regulate metabolism: Effectiveness of AI Nutrition for the Next-Generation Study of Nutrition |
| 3. 学会等名 Fisheries Science Research Institute Symposium (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 内田海登、豊島由香、伯野史彦、高橋伸一郎、竹中麻子 |
| 2. 発表標題 タンパク質食給餌によって起こるマウスの成長遅滞はInsulin-like Growth Factor-1 (IGF-I) 投与により回復する |
| 3. 学会等名 日本アミノ酸学会 第13回学術大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 伯野史彦 |
| 2. 発表標題 数理モデルシミュレーションと機械学習の生命科学への応用 |
| 3. 学会等名 第47回東京成長ホルモン成長因子セミナー |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 アミノ酸シグナルによる物質代謝の調節ーアミノ酸バランスを意識した蛋白質の摂取と健康寿命ー |
| 3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝Update (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 古田遥佳、片岡直行、伯野史彦、高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 前立腺がん細胞においてIRS-2の高発現によりMMP-9の産生が亢進しIGF-1依存的な細胞増殖が誘導される |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小林萌泉、宮本崇史、片岡直行、伯野史彦、高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 アミノ酸欠乏がミトコンドリアの伸長を誘導する分子メカニズム |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 福嶋沙良、熊野未佳子、西宏起、山中大介、合田祐貴、豊島由香、竹中麻子、片岡直行、伯野史彦、高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 肝細胞においてオルニチンを介した新規アミノ酸シグナル経路がmTOR非依存的にG6Pase遺伝子発現を制御する |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 沖野良輔、臼井杏美、増田正人、伯野史彦、高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 分化過程でのIRS-1の発現量の違いによって生じる細胞競合の意義 |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 伯野史彦、増田正人、渡邊聡、高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 数理学シミュレーションを用いた生体内でのインスリン様成長因子 (IGF) シグナル伝達解析の試み |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 増田正人、西宏起、山中大介、高橋伸一郎、伯野史彦 |
| 2. 発表標題 血中アミノ酸プロファイルが肝臓への脂肪蓄積量を決定する |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 代謝制御性アミノ酸シグナルとインスリン様シグナル：次世代栄養学『AI Nutrition』のすすめ |
| 3. 学会等名 第42回日本分子生物学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 代謝制御性アミノ酸シグナルとインスリン様シグナル：次世代栄養学『AI Nutrition』のすすめ |
| 3. 学会等名 EDGE-J Japan 2019 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Co-creating the future society through the “One Earth Guardians Development Program” |
| 3. 学会等名 戦略的パートナーシップ台湾大学第4回Joint Conference (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Somatomedins and I. |
| 3. 学会等名 Amgen Scholars Symposium (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Two Years in IGF Research 2016-2018 |
| 3. 学会等名 The 9th GRS-IGF International Symposium (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Haruka Nagata, Daisuke Yamanaka, Hiroki Nishi, Yuuki Gouda, Mikako Kumano, Yuka Toyoshima, Asako Takenaka, Naoyuki Kataoka, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Effects of Amino Acids on Hepatic Gene Expression of Insulin-like Growth Factor-I |
| 3. 学会等名 The 9th GRS-IGF International Symposium (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fumihiko Hakuno, Ami Usui, Hiroyasu Kamei, Ryosuke Okino, Yosuke Yoneyama, Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 The difference of IRS-1 protein expression level caused cell competition |
| 3. 学会等名 The 9th GRS-IGF International Symposium (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Lisa Nakata, Meri Yonezawa-Sone, Tomomi Ogata, Kouhei Kasahara, Naoyuki Kataoka, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Distinct pathways of GH and TNF- α for suppression of insulin-dependent glucose uptake |
| 3. 学会等名 The 9th GRS-IGF International Symposium (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 アミノ酸シグナルとインスリン様シグナルによる物質代謝の調節 |
| 3. 学会等名 第39回日本基礎老化学会シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山中大介, 西宏起, 合田祐貴, 熊野未佳子, 長田悠加, 谷口紗貴子, 伊藤公一, 伯野史彦, 高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 アルギニン不足は肝臓におけるアデニンヌクレオチド代謝経路化合物の減少を介して肝臓脂肪量を増加させる |
| 3. 学会等名 第12回アミノ酸学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 沖野良輔、臼井杏美、伯野史彦、高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 Insulin receptor substrate (IRS)1を過剰発現した筋芽細胞で観察される細胞競合の発生メカニズム |
| 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 高橋伸一郎 |
| 2. 発表標題 進化から学ぶ動物の一生に果たすインスリン様ペプチドの役割 |
| 3. 学会等名 日本抗加齢医学会 専門医・指導士認定委員会講習会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Roles of IRS-1-Induced Cell Competition in Myogenic Differentiation. |
| 3. 学会等名 Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases “The Impact of IGF and Insulin on Life-Long Health” (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Naoyuki Kataoka, Takahito Nakura, Atsufumi Ozoe, Yuka Narita, Kazuhiro Chida, Fumihiko Hakuno, and Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 Rbfox2 protein mediates exon 11 inclusion in insulin receptor alternative splicing in hepatoma cells |
| 3. 学会等名 Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases “The Impact of IGF and Insulin on Life-Long Health” (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| | |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | Yamanaka Daisuke, Hiroki Nishi, Yuki Goda, Mikako Kumano, Haruka Nagata, Sakiko Taniguchi, Koichi Ito, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 | Dietary arginine deficiency increases lipid content in the liver through a decrease in adenine nucleotide metabolites |
| 3. 学会等名 | Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases “The Impact of IGF and Insulin on Life-Long Health” (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2019年 |

| | |
|---------|--|
| 1. 発表者名 | Eisuke Kaba, Meri Sone-Yonezawa, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi. |
| 2. 発表標題 | Function of pyrroline-5-carboxylate reductase 2 (PYCR2) which associates with insulin receptor substrate (IRS) 2 in cell survival in neuroblastoma cells. Poster presentation. |
| 3. 学会等名 | Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases “The Impact of IGF and Insulin on Life-Long Health” (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2019年 |

| | |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | Sara Fukushima, Mikako Kumano, Hiroki Nishi, Daisuke Yamanaka, Yuki Goda, Yuka Toyoshima, Asako Takenaka, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi. |
| 2. 発表標題 | Ornithine regulates gluconeogenic gene expression independently from well-established hormonal signaling pathways in hepatocytes. |
| 3. 学会等名 | Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases “The Impact of IGF and Insulin on Life-Long Health” (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2019年 |

| | |
|---------|---|
| 1. 発表者名 | Hiroki Nishi, Daisuke Yamanaka, Yuki Goda, Haruka Nagata, Sara Fukushima, Yuka Toyoshima, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi |
| 2. 発表標題 | Mechanisms underlying hepatic steatosis induced by total dietary amino acid deficiency and arginine only deficiency; Novel amino acid signals inducing insulin-like activities. |
| 3. 学会等名 | Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases “The Impact of IGF and Insulin on Life-Long Health” (国際学会) |
| 4. 発表年 | 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ryosuke OKINO, Ami USUI, Fumihiko HAKUNO, Shin-Ichiro TAKAHASHI |
| 2. 発表標題 The mechanism of cell competition induced by differential IRS-1 expression in myoblasts. |
| 3. 学会等名 Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases “The Impact of IGF and Insulin on Life-Long Health” (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| <p> 生体の生命維持に必須な 細胞内シグナルのクロストークを科学する http://endo.ar.a.u-tokyo.ac.jp 牛からわかる考えるーこれからの地球 https://note.com/chibafarm/n/nf83550a515c5 牛からわかる考えるーこれからの地球 https://note.com/chibafarm/n/nd30565455025 生体の生命維持に必須な 細胞内シグナルのクロストークを科学する http://endo.ar.a.u-tokyo.ac.jp/ NHK 高校講座：生物基礎 第3回「生命活動を支える代謝」 http://www.nhk.or.jp/kokokoza/tv/seibutsukiso/ NHK 高校講座：生物基礎 第22回「ホルモンによる調節（1）血液によって送られる司令」 http://www.nhk.or.jp/kokokoza/tv/seibutsukiso/ NHK 高校講座：生物基礎 第23回「ホルモンによる調節（2）ホルモン分泌量の調節」 http://www.nhk.or.jp/kokokoza/tv/seibutsukiso/ NHK 高校講座：生物基礎 第24回「血糖値の調節」 http://www.nhk.or.jp/kokokoza/tv/seibutsukiso/ </p> |
|--|

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 | 伯野 史彦 (Hakuno Fumihiko) (30282700) | 東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・助教 (12601) | |
| 研究分担者 | 伊藤 昭博 (Ito Akihiro) (40391859) | 国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・客員主管研究員 (82401) | |
| 研究分担者 | 福嶋 俊明 (Fukushima Toshiaki) (70543552) | 東京工業大学・科学技術創成研究院・助教 (12608) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 |
|-------|---|--------------------------------------|----|
| 研究協力者 | 片岡 直行 (Kataoka Naoyuki) | | |
| 研究協力者 | 宮本 崇史 (Miyamoto Takafumi) | | |
| 連携研究者 | 西原 真杉 (Nishihara Masugi) (90145673) | 東京大学・農学生命科学研究科・教授 (12601) | |
| 連携研究者 | 竹中 麻子 (Takenaka Asako) (40231401) | 明治大学・農学部・教授 (32682) | |
| 連携研究者 | 藤井 渉 (Fujii Wataru) (40708161) | 東京大学・農学生命科学研究科・助教 (12601) | |

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1件

| 国際研究集会 | 開催年 |
|---|-------------|
| Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases “The Impact of IGF and Insulin on Life-Long Health” | 2019年～2019年 |

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 | | | |
|---------|-----------------------------|--|--|--|
| イタリア | University of Catania | | | |
| アイルランド | University of Cork | | | |
| 韓国 | Pukyong National University | | | |
| スウェーデン | Karolinska Institute | | | |

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 | | | |
|---------|---|------------------------|------------------------------|------|
| 英国 | University of Bristol | | | |
| カナダ | Western University | | | |
| 米国 | University of Missouri | University of Michigan | University of North Carolina | 他2機関 |
| オーストラリア | Flinders University | University of Sydney | | |
| オーストリア | Univ of Applied Sciences Upper Austria | | | |
| スペイン | Achucarro Basque Center for Nueroscience | | | |
| フランス | 1Institut de Genome de Lyon | | | |
| イスラエル | Tel Aviv University | | | |