

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02906

研究課題名(和文) 抗肥満ホルモンを基軸とした新たな抗老化性食品成分の創生と分子基盤の解明

研究課題名(英文) Identification and molecular mechanism of anti-aging food factors which activate an anti-obese hormone

研究代表者

清水 誠 (Shimizu, Makoto)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・特任准教授

研究者番号：40409008

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：FGF21 (fibroblast growth factor 21) は肝臓から分泌される抗肥満性ホルモン分子であり、エネルギー代謝の改善効果に加え寿命延伸効果を有する。本研究では、FGF21及びその発現制御因子 ATF4が健康寿命延伸に繋がるシグナル経路と仮定し、老化モデルマウス等を用いた実験を行った。ウイルスを用いた強制発現実験やATF4を活性化する機能性食品成分の解析の結果、概ね予想されたエネルギー代謝や寿命に関わる遺伝子発現変動が認められた。上流シグナルについては、申請者自身及びオープンデータベース上の解析を実施し、ATF4やFGF21の上流因子となり得るシグナル分子の存在が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国は超高齢社会であり、高齢者の増加に伴う医療・介護費の膨大化が深刻な問題となっている。また、高齢者自身のQOL・ADLの維持と増進のためにも健康寿命延伸が重要な課題である。FGF21は、肝臓から分泌され脂肪組織などエネルギー代謝に関わる組織に作用し様々なエネルギー代謝改善効果を有する。またFGF21は寿命延伸効果も有しており、健康寿命延伸に繋がる因子であることが予想された。FGF21の活性は遺伝子発現レベルでの制御が重要であるため、本研究ではその上流及び下流シグナルの解析を実施した。本研究成果により、健康寿命の新たな制御シグナルの同定につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：FGF21 (fibroblast growth factor 21) is an anti-obese hormone secreted from the liver. Our previous study showed that ATF4 is an important regulator of FGF21 expression. Because overexpression of FGF21 leads to extend life span. This study investigate a role of FGF21 and ATF4 on aging. Experiments of ATF4 overexpression and functional food factors which activate ATF4 showed that several expression of several genes related to energy metabolism and aging are regulated by ATF4. A database analysis revealed an existence of the upstream factor which may regulate ATF4-FGF21 pathway.

研究分野：食品科学

キーワード：FGF21 ATF4 抗老化 食品成分

1. 研究開始当初の背景

FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21) は、肝臓で合成・分泌され肝臓や脂肪組織などエネルギー代謝に関わる組織に作用するホルモン分子である。FGF21 は、糖・脂質代謝の亢進、抗肥満効果、インスリン感受性の改善など様々なエネルギー代謝改善効果を有する。興味深いことに、FGF21 トランスジェニックマウスは寿命延伸効果が報告されている。さらに、このマウスは糖・脂質代謝やインスリン感受性が良好である。FGF21 の発現は肝臓に加えて、脂肪組織、膵臓などにも認められる。一方、血中の FGF21 の殆どは肝臓由来であることが報告されている。このことから、肝臓における FGF21 の発現・活性制御の解明が重要である。FGF21 の生理活性は主に遺伝子発現制御により支配されている。FGF21 の発現は絶食で顕著に亢進し、摂食後に低下する。我々を含め、複数のグループにより FGF21 の発現は栄養シグナルに加えてストレスシグナルにより制御されていることを明らかにした。増加した FGF21 は酸化ストレスや小胞体ストレスなどストレスシグナルに対してネガティブフィードバック効果を有することが示唆されている。ストレスシグナルは転写因子 ATF4 (activating transcription factor 4) を介して FGF21 の転写を制御する。我々のこれまでの研究から、FGF21 遺伝子のプロモーター領域には ATF4 の結合部位が 3 カ所存在し、鋭敏に制御される機構の存在が示された。このように ATF4-FGF21 経路は栄養・ストレスシグナルの重要な経路であると考えられる。

超高齢社会である我が国は、医療・介護費の膨大化が深刻な問題である。多くの高齢者が健康寿命を長期間維持し、健康で自立した生活の継続を望んでいる。医療・介護費の問題から薬物療法ではなく「食」の機能を活かした健康寿命延伸の試みが重要と考えられる。加齢に伴う筋量・筋力の低下(サルコペニア)は、寝たきりや介護状態に繋がるリスクファクターであり、高齢者における骨格筋機能の維持・増進が着目されている。一方、サルコペニアと肥満の両者の症状が認められるサルコペニア肥満は、リスクファクターが増大し、生活機能が顕著に低下することが報告されている。FGF21 はエネルギー代謝を良好に改善する機能を有することから、寿命延伸と異なる機構で健康寿命の延伸を促進することが期待される。また、実験動物の解析により、加齢に伴い酸化ストレスなどストレスシグナルが増加することが報告されている。ATF4 はこれらのストレスシグナルにより活性化し、FGF21 はエネルギー代謝及びストレスシグナルの両者の機能を有することから、健康寿命の重要な制御因子である可能性が考えられる。本研究では ATF4-FGF21 経路による老化シグナルの制御、または老化の上流シグナルの同定を試みることにした。

2. 研究の目的

(1) ATF4-FGF21 経路による抗老化シグナルの解析

ATF4 は酸化ストレス、小胞体ストレス、アミノ酸欠乏などのストレスシグナルにより活性化される転写因子である。ATF4 は FGF21 をはじめ、小胞体やレドックスの恒常性維持に関わる遺伝子群の発現を制御する。ATF4 は長寿マウスで活性化することが報告されているが、その詳細は不明である。一方、FGF21 のトランスジェニックマウスは長寿であることが報告されている。これらの点から、ATF4-FGF21 経路は抗老化シグナル経路である可能性が予想される。上記に示したように、血液中の FGF21 の大半は肝臓由来である。また、我々の過去の研究から、肝臓の ATF4 は脂肪組織など他の組織と比較して小胞体ストレスや酸化ストレスなどの上流シグナルに対して鋭敏に応答することが示されている。これらの背景から、本研究では肝臓の ATF4 及び FGF21 の制御機構に着目し、これらの仮説の検証を目的とする。

(2) ATF4-FGF21 を活性化する抗老化食品成分に関する解析

老化の重要な要因の一つは活性酸素種である。活性酸素種により DNA 傷害、テロメア長の短縮が生じ、組織・個体レベルの老化が促進する。このため、ポリフェノール類など抗酸化作用を有する抗老化性食品成分の研究が多い。一方、近年の研究成果により SIRT1 等の寿命遺伝子が明らかになりつつある。SIRT1 を活性化する食品成分レスベラトロールは脚光を浴びたが、寿命遺伝子を標的とした抗老化性食品研究は発展途上である。ATF4-FGF21 経路は老化に伴い増加するストレスシグナルにより活性化され、FGF21 は寿命延伸効果を有する。抗老化シグナル経路であることが想定される。ATF4 の活性は翻訳レベルで制御されており、それぞれのストレスシグナルに対応する上流因子(例えば、小胞体ストレスの場合は PERK、酸化ストレスの場合は HRI)を介して活性化される。ATF4 を活性化する食品成分は我々の研究を含めいくつか報告されているが、老化との関連は未解明である。これらの食品成分による ATF4-FGF21 の活性化や抗老化シグナル経路との関連を検証する。また ATF4-FGF21 を活性化する新たな機能性食品成分のスクリーニング実験を実施する。

(3) ATF4-FGF21 経路を活性化する抗老化シグナルの探索

ATF4 や FGF21 の遺伝子発現は、長寿もしくは老化モデルマウスで変動することが報告されて

いる。また ATF4 は様々なストレスシグナルにより活性化されることから、これらが老化マウスで活性化される可能性が考えられる。このことから、遺伝子発現解析を中心とした手法により、ATF4-FGF21 の活性を制御する上流シグナルの同定を試みる。また、老化に関する研究は下等生物（線虫、ショウジョウバエ）で研究が進んでおり、寿命を含む表現型がデータベース化されている。動物種間の保存性を検証するため、実験で得られたシグナルに関して上記公開データベースとの比較解析を行う。

3. 研究の方法

(1) ATF4-FGF21 経路による抗老化シグナルの解析

ATF4 もしくは FGF21 による抗老化シグナルを解析した。マウス ATF4 遺伝子もしくは FGF21 遺伝子を発現させるアデノウイルスベクターを構築した。ベクターを導入した 293A 細胞を用いてウイルス粒子を大量調製し、塩化セシウムを用いた超遠心法により精製した。微静脈経由で精製ウイルスをマウスに投与した。マウスより血液や肝臓などの組織を回収し、遺伝子発現など各種パラメーターの解析を行った。

アデノ随伴ウイルス (AAV) については、肝臓選択的プロモーターによる発現制御するウイルスベクターを用いて ATF4 遺伝子、FGF21 遺伝子を含むウイルスベクターを作製した。ウイルスベクター及び AAV 産生に必要な capsid プラスミド、helper プラスミドと共に HEK293 細胞に導入した。細胞より得られたウイルス溶液を精製し、マウス腹腔に投与した。解剖後、肝臓などの組織を回収し各種パラメーターの解析を行った。

得られた結果が FGF21 依存的かを解析するため、同様の実験を FGF21 欠損マウスを用いて実施した。

(2) ATF4-FGF21 を活性化する抗老化食品成分に関する解析

ATF4 を活性化する食品成分を含む食餌をマウスに与え、肝臓などの組織を回収した。味覚等により摂取量に差異が見られる食品成分に関しては、ゾンデによる投与実験を行った。肝臓などの組織より得られた RNA サンプルを用いて、遺伝子発現など各種パラメーターの解析を行った。ATF4 を活性化する食品成分については、以前実施したものと異なる新たな食品成分ライブラリーを用いて、HEK293 細胞によるスクリーニング実験を実施した。

(3) ATF4-FGF21 経路を活性化する抗老化シグナルの探索

ATF4 及び FGF21 の発現制御に関わる上流のシグナル経路の探索を行った。若齢マウス、及び老化モデルマウス（高齢マウス、SAMP8 マウス）を飼育後、各組織を回収し総 RNA を調製した。リアルタイム PCR を用いて各種遺伝子発現を解析した。得られた遺伝子発現結果を用いて、公開データベースを用いた比較解析を行った。

4. 研究成果

(1) ATF4-FGF21 経路による抗老化シグナルの解析

アデノウイルスを用いてマウス肝臓における ATF4、FGF21 の強制発現実験を試みた。ウイルス投与により、肝臓における各遺伝子発現、及びタンパク質発現が認められた。一方、アデノウイルス由来と考えられる毒性（体重減少、摂食量低下など）が認められ、十分なタンパク質発現を維持しながらの実験が困難となった。そのため、毒性が少ないとされているアデノ随伴ウイルス (AAV) の実験系を構築した。肝臓選択的なプロモーターにより発現可能なウイルスベクターを構築した。マウスへの AAV 投与により、目的遺伝子の発現が長期間認められ、且つアデノウイルスで見られた毒性は認められなかった。肝臓の遺伝子発現解析の結果、老化と関わる遺伝子を複数見出すことができた。FGF21 欠損マウスを用いた解析の結果、ATF4 で支配される半数が FGF21 経路であることが示された。

(2) ATF4-FGF21 を活性化する抗老化食品成分に関する解析

我々がこれまで同定したものを中心に ATF4 を活性化する食品成分の投与実験を行った。いずれの食品成分も摂食量への影響が認められたため、ゾンデを用いた単回の経口投与実験を行った。肝臓の RNA サンプルを用いた遺伝子発現解析を行った結果、食品成分による ATF4 標的遺伝子の増加は見られたが、想定した発現変動は認められなかった。このことから、ATF4 を活性化する新たな食品成分のスクリーニング実験を実施した。ATF4 は、ストレスシグナルなど上流因子により翻訳レベルで活性化されることが知られている。ATF4 の翻訳活性が評価可能なレポータープラスミドを用いて、新たな食品成分のスクリーニング実験を実施した。HEK293 細胞を用いて約 280 個の食品成分を解析した結果、ATF4 を活性化する複数の食品成分を同定した。培養肝細胞を用いた解析の結果、内在性の ATF4 の活性化、及び FGF21 など標的遺伝子の増加が確認された。

(3) ATF4-FGF21 経路を活性化する抗老化シグナルの探索

老化モデルマウス及びコントロールマウスの肝臓より RNA を調製し、リアルタイム PCR による遺伝子発現解析を行った。肝臓の遺伝子発現解析の結果、既知の老化マーカー遺伝子の発現変動が認められた。様々な遺伝子の解析の結果、ATF4 や FGF21 の上流になり得る候補遺伝子が複数確認された。線虫及びショウジョウバエのデータベースと比較した結果、一部の遺伝子に関して老化や寿命との関係が示唆された。

(参考文献)

- 1.Kuan YC, Takahashi Y, Maruyama T, **Shimizu M**, Yamauchi Y, Sato R.
Ring finger protein 5 activates sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) to promote cholesterol biosynthesis via ubiquitinating SREBP chaperone SCAP.
J Biol Chem. 295: 3918-3928. (2020)
- 2.Chikazawa M, **Shimizu M**, Yamauchi Y, Sato R.
Bridging molecules are secreted from the skeletal muscle and potentially regulate muscle differentiation.
Biochem Biophys Res Commun. Jan. 522: 113-120. (2020)
- 3.Iwase M, Watanabe K, **Shimizu M**, Suzuki T, Yamamoto Y, Inoue J, Sato R.
Chrysin reduces the activity and protein level of mature forms of sterol regulatory element-binding proteins.
Biosci Biotechnol Biochem. Sep. 83:1740-1746. (2019)
- 4.Orange peel extract reduces the inflammatory state of skeletal muscle after downhill running via an increase in IL-1RA.
Suzuki T, **Shimizu M***, Yamauchi Y, Sato R. (*corresponding author)
Biosci Biotechnol Biochem. 85: 1506-1513. (2021)
- 5.Muscle-specific TGR5 overexpression improves glucose clearance in glucose-intolerant mice.
Sasaki T, Watanabe Y, Kuboyama A, Oikawa A, **Shimizu M**, Yamauchi Y, Sato R.
J Biol Chem. 296:100131. (2021)
- 6.Polymethoxyflavones in orange peel extract prevent skeletal muscle damage induced by eccentric exercise in rats.
Suzuki T, **Shimizu M***, Yamauchi Y, Sato R. (*corresponding author)
Biosci Biotechnol Biochem. 85: 440-446. (2020)
- 7.Functional effect of nobiletin as a food-derived allosteric modulator of mouse CRFR2 in skeletal muscle.
Chikazawa M, Moriwaki Y, Uramoto M, Yamauchi Y, **Shimizu M**, Shimizu K, Sato R.
Biochem Biophys Res Commun. 529: 328-334. (2020)
- 8.Nobiletin enhances plasma Interleukin 6 and CXCL1 levels that are increased by treadmill running.
Suzuki T, **Shimizu M***, Yamauchi Y, Sato R. (*corresponding author)
Food Sci Nutr. (Accepted, 2022. doi: 10.1002/fsn3.2844)
- 9.Endocrine Fibroblast Growth Factors in Relation to Stress Signaling.
Shimizu M*, Sato R. (*corresponding author)
Cells. 11: 505-446. (2022)
- 10.Sesamin and Hepatic Metabolites Derived from Sesamin and Episesamin Antagonize Farnesoid X Receptor and Reduce the Expression of Gluconeogenesis-Related Genes.
Sasaki T, Okuda M, Hong TW, Watanabe Y, Takahashi Y, **Shimizu M**, Yamauchi Y, Sato R.
J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 68: 55-64. (2022)
- 11.Maslinic acid activates mTORC1 and human TGR5 and induces skeletal muscle hypertrophy.
Murata S, Sasaki T, Yamauchi Y, **Shimizu M**, Sato R.
Biosci Biotechnol Biochem. 85: 2311-2321. (2021)
- 12.Insulin-induced genes INSIG1 and INSIG2 mediate oxysterol-dependent activation of the PERK-eIF2 α -ATF4 axis.
Watanabe Y, Sasaki T, Miyoshi S, **Shimizu M**, Yamauchi Y, Sato R.
J Biol Chem. 297: 100989. (2021)
- 13.Comparison of gene expression and activation of transcription factors in organoid-derived monolayer intestinal epithelial cells and organoids.
Takahashi Y, Inoue Y, Kuze K, Sato S, **Shimizu M**, Kiyono H, Yamauchi Y, Sato R.
Biosci Biotechnol Biochem. 85: 2137-2144. (2021)

14. Watanabe S, Sudo Y, Kimura S, Tomita K, Noguchi M, Sakurai H, **Shimizu M**, Takahashi Y, Sato R, Yamauchi Y.
Skeletal muscle releases extracellular vesicles with distinct protein and miRNA signatures that accumulate and function within the muscle microenvironment. bioRxiv (2021) DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.11.30.470551>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13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 Chikazawa Miho, Moriwaki Yoshitaka, Uramoto Mari, Yamauchi Yoshio, Shimizu Makoto, Shimizu Kentaro, Sato Ryuichiro	4. 巻 529
2. 論文標題 Functional effect of nobiletin as a food-derived allosteric modulator of mouse CRFR2 in skeletal muscle	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 328 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.189	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 Suzuki Toshihide, Shimizu Makoto, Yamauchi Yoshio, Sato Ryuichiro	4. 巻 85
2. 論文標題 Polymethoxyflavones in orange peel extract prevent skeletal muscle damage induced by eccentric exercise in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 440 ~ 446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbaa036	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 Sasaki Takashi, Watanabe Yuichi, Kuboyama Ayane, Oikawa Akira, Shimizu Makoto, Yamauchi Yoshio, Sato Ryuichiro	4. 巻 296
2. 論文標題 Muscle-specific TGR5 overexpression improves glucose clearance in glucose-intolerant mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100131 ~ 100131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.016203	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 Kuan Yen-Chou, Takahashi Yu, Maruyama Takashi, Shimizu Makoto, Yamauchi Yoshio, Sato Ryuichiro	4. 巻 295
2. 論文標題 Ring finger protein 5 activates sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP2) to promote cholesterol biosynthesis via inducing polyubiquitination of SREBP chaperone SCAP	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 3918 ~ 3928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.011849	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 Chikazawa Miho, Shimizu Makoto, Yamauchi Yoshio, Sato Ryuichiro	4. 巻 522
2. 論文標題 Bridging molecules are secreted from the skeletal muscle and potentially regulate muscle differentiation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 113 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.11.010	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 Iwase Masamori, Watanabe Kyoko, Shimizu Makoto, Suzuki Tsukasa, Yamamoto Yuji, Inoue Jun, Sato Ryuichiro	4. 巻 83
2. 論文標題 Chrysin reduces the activity and protein level of mature forms of sterol regulatory element-binding proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1740 ~ 1746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2019.1608806	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 Suzuki Toshihide, Shimizu Makoto, Yamauchi Yoshio, Sato Ryuichiro	4. 巻 85
2. 論文標題 Orange peel extract reduces the inflammatory state of skeletal muscle after downhill running via an increase in IL-1RA	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1506 ~ 1513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab049	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 Suzuki Toshihide, Shimizu Makoto, Yamauchi Yoshio, Sato Ryuichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Nobiletin enhances plasma Interleukin 6 and CXCL12 motif chemokine ligand 1 levels that are increased by treadmill running	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Food Science & Nutrition	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/fsn3.2844	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 Shimizu Makoto, Sato Ryuichiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Endocrine Fibroblast Growth Factors in Relation to Stress Signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 505 ~ 505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11030505	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 SASAKI Takashi, OKUDA Mako, HONG Tzu-Wen, WATANABE Yuichi, TAKAHASHI Yu, SHIMIZU Makoto, YAMAUCHI Yoshio, SATO Ryuichiro	4. 巻 68
2. 論文標題 Sesamin and Hepatic Metabolites Derived from Sesamin and Episesamin Antagonize Farnesoid X Receptor and Reduce the Expression of Gluconeogenesis-Related Genes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 55 ~ 64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.68.55	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 Murata Shotaro, Sasaki Takashi, Yamauchi Yuki, Shimizu Makoto, Sato Ryuichiro	4. 巻 85
2. 論文標題 Maslinic acid activates mTORC1 and human TGR5 and induces skeletal muscle hypertrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2311 ~ 2321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab151	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 Watanabe Yuichi, Sasaki Takashi, Miyoshi Shoko, Shimizu Makoto, Yamauchi Yoshio, Sato Ryuichiro	4. 巻 297
2. 論文標題 Insulin-induced genes INSIG1 and INSIG2 mediate oxysterol-dependent activation of the PERK ϵ IF2 γ ATF4 axis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100989 ~ 100989
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100989	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 Yu, Inoue Yu, Kuze Keitaro, Sato Shintaro, Shimizu Makoto, Kiyono Hiroshi, Yamauchi Yoshio, Sato Ryuichiro	4. 巻 85
2. 論文標題 Comparison of gene expression and activation of transcription factors in organoid-derived monolayer intestinal epithelial cells and organoids	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2137 ~ 2144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab136	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4件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 清水誠、不野歩美、梅村真理子、高橋勇二、山内祥生、佐藤隆一郎
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝を制御する新たな転写因子の同定
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水誠、小野敦子、近澤未歩、山内祥生、佐藤隆一郎
2. 発表標題 核内受容体LXRによる骨格筋機能制御
3. 学会等名 第73回 日本栄養・食糧学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水 誠、鄭 力榕、不野 歩美、梅村 真理子、高橋 勇二、山内 祥生、佐藤 隆一郎
2. 発表標題 低タンパク質誘導性脂肪肝を制御する新たな転写因子の同定
3. 学会等名 日本アミノ酸学会第15回学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水 誠
2. 発表標題 大豆タンパク質 コングリシニンによる代謝改善効果
3. 学会等名 第42回日本肥満学会・第39回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	佐藤 隆一郎 (Sato Ryuichiro) (50187259)	東京大学大学院農学生命科学研究科・教授	
研究協力者	黒須 洋 (Kurosu Hiroshi) (40468690)	自治医科大学医学部・准教授	

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0件

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