

令和 4 年 6 月 6 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：19H02908

研究課題名(和文)メタボライト-シグナル連関による骨格筋恒常性維持機構の解明とその食品分野への応用

研究課題名(英文)Elucidation of the regulatory mechanisms of skeletal muscle homeostasis by metabolite-dependent signaling

研究代表者

山内 祥生 (Yamauchi, Yoshio)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・准教授

研究者番号：00444878

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)：加齢性筋萎縮症(サルコペニア)は、高齢者の寝たきりや要介護状態につながる主要な危険因子となっており、その予防は健康寿命延伸の最重要課題の一つである。本研究では、主にヒトiPS細胞由来骨格筋細胞を用いて、代謝とシグナル伝達の連関に着目し、骨格筋の恒常性メカニズムの解析を行った。その結果、メバロン酸経路の阻害によってタンパク質合成と分解のバランスが崩れ、骨格筋細胞障害が惹起されることを明らかとなった。したがって、メバロン酸経路の代謝産物(メタボライト)が骨格筋の機能維持に極めて重要な役割を果たしていることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢性筋萎縮症(サルコペニア)は、高齢者の寝たきりや要介護状態につながる主要な危険因子となっており、高齢者の筋量維持は健康寿命延伸の実現に向けた最重要課題の一つである。骨格筋量は、主にタンパク質の合成と分解のバランスによって調節されており、タンパク質代謝制御の解明は骨格筋恒常性の理解に重要である。本研究より、メバロン酸経路代謝産物がタンパク質の合成と分解の制御に重要な役割を果たしていることが、ヒトiPS細胞由来骨格筋細胞を用いて明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The skeletal muscle is an important organ not only for locomotion activity but also for whole-body metabolism. The age-associated skeletal muscle atrophy sarcopenia is a major risk factor that causes disability for the elderly. Its prevention is the most critical challenge for extending healthy life expectancy. In this study, we investigated a role of the mevalonate pathway and its metabolites in the regulation of skeletal muscle homeostasis using human iPS cell-derived myocytes. This study revealed that the mevalonate pathway plays diverse important roles in skeletal muscle homeostasis, including protein homeostasis and transcriptional regulation.

研究分野：食品科学、生化学

キーワード：骨格筋 メタボライト 筋障害

1. 研究開始当初の背景

骨格筋は、体重の約 40%を占める人体最大の臓器である。骨格筋は、運動機能を発揮する上で必須の役割を果たしているだけでなく、血中の糖質の 70~80%を取り込む代謝臓器としても重要な役割を担っている。したがって、骨格筋量の減少を防ぐことは、運動機能だけでなく代謝恒常性を維持する上でも重要である (1)。また、運動によって骨格筋から分泌される因子は、代謝改善機能を有するほか、心血管疾患やアルツハイマー病を含む認知症の予防効果を有することが示されている。

超高齢社会に突入したわが国において、高齢者の Quality of Life の向上を実現する上で、健康寿命の延伸は極めて重要な課題となっている。加齢性筋萎縮症 (サルコペニア) は高齢者の寝たきりや要介護状態につながる主要な危険因子となっており、高齢者の身体機能維持、つまり筋量の維持は、健康寿命の延伸を実現する上で重要な課題である。筋萎縮を予防するには、日常的な運動のほか、適切な食習慣も重要な役割を果たしている。日常的な運動が困難な高齢者にとって、食による筋萎縮の予防は特に重要である。また、医療費を抑制するためにも、薬に頼らない日常生活における「食」による筋量維持は魅力的な筋萎縮予防戦略と考えられる。

スタチンは脂質異常症の治療薬であり、メバロン酸経路とコレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素 (HMGCR) の阻害剤である (図 1)。スタチンは、LDL コレステロールを低下させることで心血管疾患のリスクを低下させる極めて優れた薬であるが、一定の頻度でスタチン誘導性筋障害を引き起こし、これはスタチン不耐の主要な原因となっている (2)。スタチンの臨床的エビデンスやマウスの遺伝学的解析からメバロン酸経路が骨格筋機能に重要な役割を果たしていることが示唆されているが、その詳細な分子機構は不明な点が多く残されている (1, 2)。

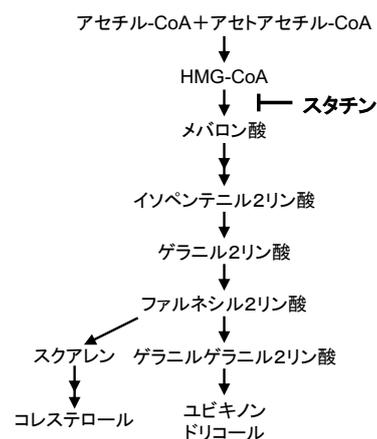


図1. メバロン経路の概略図

2. 研究の目的

臨床的知見 (2) やマウスの遺伝学的解析 (3) よりメバロン酸経路が骨格筋恒常性維持に重要な役割を果たしていることが明らかになっているが、その分子機構は十分に理解されていない。本研究では、ヒト骨格筋におけるメバロン酸経路の役割を明らかにすることを目的に、ヒト iPS 細胞 (hiPSCs) から分化誘導した骨格筋細胞を用いて、メバロン酸経路メタボライトによるシグナル制御と骨格筋恒常性について解析を行った。さらに、スタチン誘導性筋障害やサルコペニアの予防に有用な食品成分をメバロン経路メタボライトから探索し、その有用性について hiPSC 由来骨格筋細胞を用いて検証した。

3. 研究の方法

1) hiPSCs の骨格筋細胞への分化誘導

hiPSCs (hiPSC409B2^{tet-MyoD} 及び hiPSC414C2^{tet-MyoD}) は、京都大学 iPS 細胞研究所・櫻井英俊博士よりご供与いただいた。hiPSCs の骨格筋細胞への分化誘導は、既報 (4) に従い行った。

2) 細胞傷害アッセイ

12-ウェルもしくは 24-ウェルプレートに播種して分化誘導した hiPSC409B2^{tet-MyoD} 及び hiPSC414C2^{tet-MyoD} 由来骨格筋細胞をメバロン酸経路代謝産物の存在下もしくは非存在下でスタチン処理を行った後、Cell Counting Kit-8 (同人化学) を用いて細胞傷害を測定した。

3) 免疫染色と顕微鏡観察

35 mm フィルムボトムディッシュにて分化誘導した hiPSC409B2^{tet-MyoD} 及び hiPSC414C2^{tet-MyoD} 由来骨格筋細胞を 4%パラフォルムアルデヒドで固定し、透過処理した後、1次抗体で処理し、さらに蛍光標識 2次抗体で処理した。免疫染色した細胞は、共焦点レーザー顕微鏡にて観察した。

4) mRNA およびタンパク質の発現解析

メバロン酸経路関連遺伝子や骨格筋関連遺伝子の発現は、特異的なプライマーを用いた定

量的 RT-PCR によって測定した。ISOGEN (ニッポンジーン) を用いて抽出した RNA より High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems) を使って cDNA を合成した。合成した cDNA を鋳型に各遺伝子の mRNA レベルを定量的 RT-PCR によって解析した。各遺伝子の mRNA レベルは 18S rRNA 量で補正した。

タンパク質の発現はウエスタンブロットにて解析した。細胞ライセートを SDS-PAGE に供し、PVDF 膜に転写後、1 次抗体と HRP 標識された 2 次抗体で処理し、目的のタンパク質を検出した。

5) タンパク質合成活性

細胞のタンパク質合成活性は、ピューロマイシンを用いた SUnSET アッセイ (5) によって評価した。

6) siRNA による遺伝子発現抑制

siRNA は Dharmacon より ON-TARGETplus siRNA を購入した。siRNA のトランスフェクションは、Lipofectamine RNAiMAX Reagent (ThermoFisher) を使用してマニュアルに従い実施した。

7) 網羅的遺伝子発現解析

次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子発現解析 (RNA-seq 解析) は、民間の受託解析サービスを利用して実施した。

4. 研究成果

1) hiPSC 由来骨格筋細胞においてスタチンは筋障害を惹起する

hiPSC 由来骨格筋細胞をスタチンとともに 16 時間培養し、細胞障害や筋細胞に与える影響について解析した。その結果、スタチンは細胞傷害を惹起するとともに、筋細胞を萎縮させることが示された (図 2)。また、これらのスタチン依存的な細胞傷害性はメバロン酸の添加によって完全にキャンセルことが示された。以上の結果より、メバロン酸経路が骨格筋細胞の恒常性維持に重要であることが示された。また、hiPSC 由来骨格筋細胞はスタチン誘導性筋傷害を解析する優れたモデルとなることが示された。

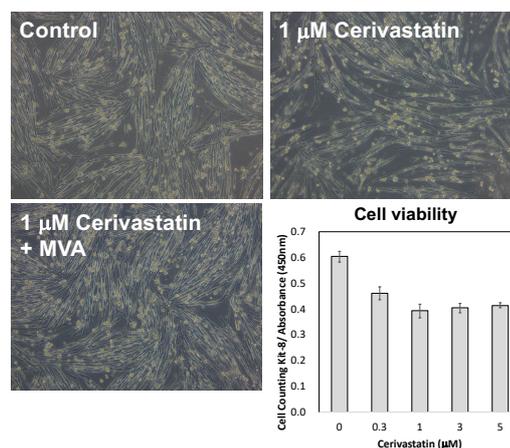


図2. hiPSC由来骨格筋細胞におけるスタチン(cerivastatin)誘導性筋障害とそのメバロン酸添加による軽減効果

2) スタチン誘導性筋傷害を引き起こすメバロン酸経路代謝産物の同定

hiPSC 由来骨格筋細胞を用いて、スタチン誘導性筋傷害に重要なメバロン酸経路メタボライトの同定を試みた。hiPSC 由来骨格筋細胞をスタチン存在下でメバロン酸経路メタボライトと培養し、スタチン誘導性筋傷害を抑制するメタボライトを探索した。その結果、上述のメバロン酸以外にグラニルグラニル 2-リン酸 (GGPP) がスタチン誘導性筋障害を抑制することが示された。一方、メバロン酸経路最終産物のコレステロールはそのような活性を示さなかった。以上の結果より、メバロン酸経路メタボライトの中でも GGPP が骨格筋細胞の機能維持に最も重要なイソプレノイドであることが示唆された。

3) メバロン酸経路によって発現制御される遺伝子の網羅的な解析

以上の結果から、メバロン酸経路が骨格筋の恒常性維持に重要な役割を果たすことが示された。続いて、メバロン酸経路によって発現制御される遺伝子を網羅的に同定することを目指し、コントロール、スタチン処理、スタチン+メバロン酸処理した hiPSC 由来骨格筋細胞から抽出した RNA を用いて、RNA-seq 解析を行った。その結果、メバロン酸経路によって発現制御される約 270 遺伝子が同定されるとともに、複数のパスウェイがメバロン酸経路によって制御されることが示唆された。さらに、複数の遺伝子について、定量的 RT-PCR によって、メバロン酸経路依存的な発現変動が確認された。

4) メバロン酸経路によるタンパク質代謝制御

RNA-seq 解析および定量的 RT-PCR の結果から、骨格筋特異的な E3 ユビキチンリガーゼの一つである Atrogin-1 がメバロン酸経路の阻害によって顕著に発現誘導されることが示された。一方、同じく筋組織に特異的に発現する E3 ユビキチンリガーゼである MuRF1

は、hiPSC 由来骨格筋細胞において、メバロン酸経路依存的な発現制御は認められなかった。したがって、Atrogin-1 について解析を進めた。その結果、スタチンによって Atrogin-1 の発現が誘導され、その基質タンパク質の分解誘導が促進された (図 3)。また、hiPSC 由来骨格筋細胞において、Atrogin-1 の発現はスタチンによって活性化される転写因子 FOXO1 によって制御されることが示唆された。さらに、hiPSC 由来骨格筋細胞において、FOXO1 を阻害することでスタチン誘導性筋障害を抑制することが示された。

次に、メバロン酸経路がタンパク質合成に与える影響について解析した。第一に、タンパク質合成シグナル分子である Akt の活性化について解析した結果、スタチンが Akt の活性化を抑制することが示された。スタチン処理によって Akt 活性が抑制されることが示されたことから、SuNSET アッセイにてスタチンがタンパク質合成を抑制するか検証した。その結果、スタチンが濃度依存的にタンパク質合成を抑制することが示された。

以上の結果より、スタチンは筋タンパク質の分解を促進するだけでなく、筋タンパク質の合成も抑制することが示され、メバロン酸経路はタンパク質恒常性に重要な役割を果たしていることが示された。

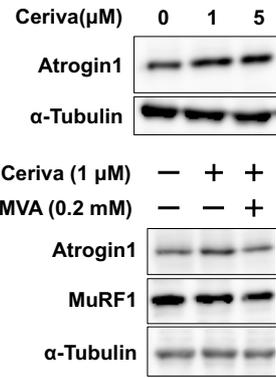


図3. hiPSC由来骨格筋細胞において、CerivastatinはAtrogin-1の発現をメバロン酸経路依存的に誘導する。

5) メバロン酸経路による筋ジストロフィー原因遺伝子の発現制御

メバロン酸経路が骨格筋の恒常性に極めて重要な役割を果たしていることから、骨格筋の機能維持に必須の役割を果たしている遺伝子の機能を抑制していると仮説を立てた。そこで、筋ジストロフィー原因遺伝子に着目して候補遺伝子の探索を行った。RNA-seq の解析結果よりメバロン酸経路によって発現が制御される筋ジストロフィー原因遺伝子がいくつか同定された。その中でも、筋ジストロフィー原因遺伝子 X の発現がメバロン酸経路に依存することが示された。hiPSC 由来骨格筋細胞において、この遺伝子をノックダウンすると筋萎縮用の表現型が認められた。以上の結果から、メバロン酸経路の阻害によって、筋ジストロフィー原因遺伝子 X の発現が抑制され、それによって骨格筋細胞の恒常性が障害されることが示唆された。

6) 総括

hiPSC 由来骨格筋細胞を用いた本研究より、メバロン酸経路が骨格筋細胞のタンパク質恒常性や骨格筋恒常性に重要な役割を果たす遺伝子やタンパク質の発現を制御することが明らかになった。スタチンは、極めて有効な脂質異常症の治療薬であるが、その副作用として一定の頻度で筋障害が引き起こされる。スタチン誘導性筋障害はスタチン不耐の原因にもなっており、その克服は医学的にも重要な課題となっている。また、マウス骨格筋のデータベースから、骨格筋において複数のメバロン酸経路関連遺伝子の発現が老化に伴い減少することが示されている。本研究結果より、メバロン酸経路が低下した条件下では、食品から GGPP を摂取することが筋障害を軽減する手段となりうると思われた。

【引用文献】

1. 山内祥生, 佐々木崇, 佐藤隆一郎. (2021) ステロール代謝と骨格筋機能: 医・食・薬からの統合的知見. *生化学*. 93. 15-23.
2. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. (2019) Statin Toxicity: Mechanistic insights and clinical implications. *Circ Res*. 124. 328-350.
3. Ohsaki Y, et al. (2015) Skeletal muscle-specific HMG-CoA reductase knockout mice exhibit rhabdomyolysis: A model for statin-induced myopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 466. 536-540.
4. Uchimura T, Otomo J, Sato M, Sakurai H. (2017) A human iPS cell myogenic differentiation system permitting high-throughput drug screening. *Stem Cell Res*. 25. 98-106.
5. Schmidt EK, Clavarino G, Ceppi M, Pierre P. (2009) SUnSET, a nonradioactive method to monitor protein synthesis. *Nature Methods*. 6. 275-277.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Chikazawa M, Moriwaki Y, Uramoto M, Yamauchi Y, Shimizu M, Shimizu K, Sato R.	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 Biochem Biophys Res Commun	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 Sasaki T, Watanabe Y, Kuboyama A, Oikawa A, Shimizu M, Yamauchi Y, Sato R.	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 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki T, Shimizu M, Yamauchi Y, Sato R.	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 2021年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem	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 Chikazawa M, Shimizu M, Yamauchi Y, Sato R	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 Biochem Biophys Res Commun	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 Kuan YC, Takahashi Y, Maruyama T, Shimizu M, Yamauchi Y, Sato R	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 J Biol Chem	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 山内 祥生、佐々木 崇、佐藤 隆一郎	4. 巻 93
2. 論文標題 ステロール代謝と骨格筋機能	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 15-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14952/SEIKAGAKU.2021.930015	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 Sho, Sudo Yuri, Kimura Satoshi, Tomita Kenji, Noguchi Makoto, Sakurai Hidetoshi, Shimizu Makoto, Takahashi Yu, Sato Ryuichiro, Yamauchi Yoshio	4. 巻 -
2. 論文標題 Skeletal muscle releases extracellular vesicles with distinct protein and miRNA signatures that accumulate and function within the muscle microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	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) 10.1101/2021.11.30.470551	査読の有無 無
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 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 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 C X C 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 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 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 齋藤穂高, 山内祥生, 佐藤隆一郎
2. 発表標題 脂質輸送タンパク質を介したコレステロール恒常性制御
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 趙莞琳, 久保 美遥、櫻井英俊、佐藤隆一郎、山内祥生
2. 発表標題 メバロン酸経路はヒトiPS細胞由来骨格筋細胞においてタンパク質恒常性を制御する
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺祥、須藤優里、櫻井英俊、佐藤隆一郎、山内祥生
2. 発表標題 ヒト及びマウス骨格筋由来細胞外小胞のプロテオミクス解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小澤光, 齋藤穂高, 佐藤隆一郎, 山内祥生
2. 発表標題 27-hydroxycholesterol産生に基づくミトコンドリアへのコレステロール輸送の評価
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木 崇、渡邊 雄一、久保山 文音、及川 彰、清水 誠、山内 祥生、佐藤 隆一郎
2. 発表標題 骨格筋特異的な胆汁酸受容体TGR5の過剰発現はグルコースクリアランスを改善する
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内祥生
2. 発表標題 コレステロール恒常性維持機構とその生理的な役割
3. 学会等名 第73回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内祥生
2. 発表標題 Regulation of cellular sterol homeostasis by endogenous oxysterols
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齋藤穂高、佐藤隆一郎、山内祥生
2. 発表標題 細胞内で産生された酸化ステロールによるコレステロール代謝制御
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 山内祥生
2. 発表標題 ヒトiPS細胞を活用した食品機能性研究の基盤構築
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 2020年

1. 発表者名 須藤 優里、櫻井 英俊、佐藤 隆一郎、山内 祥生
2. 発表標題 ヒトおよびマウス骨格筋細胞が分泌するエクソソームの生化学的解析
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 小野 敦子、清水 誠、近澤 未歩、山内 祥生、佐藤 隆一郎
2. 発表標題 骨格筋障害・萎縮におけるABCA1遺伝子発現応答の解析
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 野口 惇、清水 誠、高橋 裕、岸野 重信、小川 順、山内 祥生、佐藤 隆一郎
2. 発表標題 腸内細菌が産生する脂肪酸代謝産物のヒトiPS小腸モデルを用いた生理機能解明
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 山内祥生
2. 発表標題 メバロン酸経路を介した骨格筋恒常性制御機構
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 齋藤穂高、佐藤隆一郎、山内祥生
2. 発表標題 内因性酸化ステロールによるコレステロール恒常性制御
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高瀬飛天、清水誠、小野敦子、近澤未歩、市育代、山内祥生、佐藤隆一郎
2. 発表標題 骨格筋損傷における酸化ステロールとそのシグナル分子の機能解析
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 裕、山内 祥生、佐藤 隆一郎
2. 発表標題 小腸オルガノイド由来単層上皮細胞の生理学的特性評価
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 齋藤穂高、佐藤隆一郎、山内祥生
2. 発表標題 水酸化部位特異的な内因性酸化ステロールによるコレステロール恒常性制御
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野口惇、清水誠、山内祥生、佐藤隆一郎
2. 発表標題 筋障害応答性繊維芽細胞増殖因子FGF13の骨格筋における機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高瀬飛天、清水誠、小野敦子、近澤未歩、齋藤穂高、市育代、山内祥生、佐藤 隆一郎
2. 発表標題 骨格筋損傷におけるコレステロール代謝産物の変動と機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 久保山文首、高橋裕、山内祥生、佐藤隆一郎
2. 発表標題 肝機能の生理学的解明を目指したヒト肝臓オルガノイド培養技術の開発
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡辺祥、須藤優里、櫻井英俊、佐藤隆一郎、山内祥生
2. 発表標題 骨格筋由来細胞外小胞の体内動態及び生理機能の解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東平征哉、佐々木崇、久保山文音、清水誠、山内祥生、佐藤隆一郎
2. 発表標題 骨格筋におけるTmem100の機能解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木本早耶、清水誠、佐藤隆一郎、山内祥生
2. 発表標題 インテグリンシグナルによる運動誘導性マイオカインの発現制御機構
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Xiaolin Zhao, Miharu Kubo, Hidetoshi Sakurai, Ryuichiro Sato, Yoshio Yamauchi
2. 発表標題 Blocking mevalonate pathway impairs protein homeostasis through the Akt-FoxO1 axis in human iPS cell-derived myocytes
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Naipapohn Chuenmeechow, Miharu Kubo, Hidetoshi Sakurai, Ryuichiro Sato, Yoshio Yamauchi
2. 発表標題 Crucial role of the mevalonate pathway in the regulation of TAZ signaling in human iPS cell-derived myocytes
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

骨格筋における胆汁酸受容体TGR5の活性化が糖代謝を改善することを発見
https://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/topics_20210104-1.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
研究分担者	佐々木 栄太 (Sasaki Eita) (00803157)	慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・特任講師 (32612)	

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