

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08985

研究課題名(和文) LRRK2変異と高脂肪食による糖代謝異常の機序解明：パーキンソン病発症への関与

研究課題名(英文) Elucidation of the Mechanism of Abnormal Glucose Metabolism Induced by LRRK2 Mutation and High-Fat Diet: Involvement in the Development of Parkinson's Disease

研究代表者

川上 文貴 (Kawakami, Fumitaka)

北里大学・医療衛生学部・講師

研究者番号：50511896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、Lrrk2ノックアウト(KO)マウスを使用し、高脂肪食(HFD)による糖代謝異常へのLRRK2の影響を解析した。HFDを摂取したKOマウスは野生型(WT)マウスに比べて耐糖能が改善されることが分かった。インスリン感受性組織におけるLRRK2の発現を比較したところ、脂肪組織に高い発現を示すことが分かった。さらに、HFDによって脂肪組織におけるLRRK2の発現が上昇することから、LRRK2キナーゼ活性の増加は、Rab10のリン酸化によるグルコーストランスポーター4(GLUT4)の膜移行を抑制し、グルコースの取り込みを悪化させ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

本研究の成果は、LRRK2関連のパーキンソン病とグルコース代謝異常の関連性を明らかにした。特に、LRRK2の存在が高脂肪食によるグルコース不耐症に影響を与えることを初めて示した。これは、PDの発症や進行の理解に重要であり、新たな治療法や予防法の開発につながる可能性がある。また、脂肪組織におけるLRRK2の役割の解明は、肥満や糖尿病などのメタボリック疾患に関する知見にも貢献することが期待される。社会的には、PD患者の管理や予防に役立ち、患者の生活の質を向上させることが期待される。さらに、メタボリック疾患の予防においても重要な情報を提供することができる。

研究成果の概要(英文)：Epidemiological studies link glucose metabolism abnormalities to LRRK2-associated Parkinson's disease (PD). We investigated LRRK2's impact on HFD-induced glucose intolerance using Lrrk2-knockout (KO) mice. Surprisingly, HFD-fed KO mice showed improved glucose tolerance compared to WT mice. HFD-induced imbalances in insulin, leptin, and adiponectin levels were ameliorated in KO mice. Lrrk2 expression was high in adipose tissues, surpassing other insulin-related tissues. HFD increased Lrrk2 expression and phosphorylation of its substrates Rab8a and Rab10 in WT mice. In 3T3-L1 adipocytes, a LRRK2 inhibitor enhanced insulin-dependent Glut4 membrane translocation and glucose uptake. We conclude that heightened LRRK2 kinase activity in adipose tissue exacerbates glucose intolerance by inhibiting Rab8- and Rab10-mediated Glut4 translocation.

研究分野：生化学

キーワード：LRRK2

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Leucine-rich-repeat kinase 2 (LRRK2) は、パーキンソン病 (PD) の原因とされる遺伝子であり、神経細胞と免疫細胞で主に発現している。LRRK2 は複数の機能領域を持ち、細胞内での様々な役割を果たしている。最近の研究では、LRRK2 が Rab GTPase (Rab8a や Rab10 など) の新しい基質であることが報告されている。また、これらの Rab GTPase は、インスリン依存性のグルコーストランスポーター4 (GLUT4) の膜輸送に重要な役割を果たしている。

GLUT4 は、GLUT4 ストレージ小胞 (GSV) に封入され、トランスゴルジ網を介して細胞膜にインスリンシグナルによって輸送される。インスリンが受容体に結合すると、IRS-1、PI3-K、AKT などの下流ターゲットが順次活性化され、活性化された AKT は GLUT4 の膜輸送を誘導し、インスリン感受性組織 (脂肪、筋肉、肝臓) におけるグルコース取り込みを促進する。また、AMPK も GLUT4 の発現と膜輸送を増強することが知られている。脂肪細胞や筋肉細胞では、アディポネクチンや運動刺激によって AMPK が活性化されると、Rab 阻害物質 AS160 (Rab-GAP) が AMPK によるリン酸化によって阻害される。その結果、Rab8a や Rab10 が GTP 結合能の活性型に変換され、これらの Rab GTPase が GLUT4 小胞の膜輸送を誘導する。

最近の研究では、LRRK2 欠損マウスの線維芽細胞で AS160 のリン酸化が増加することが報告されている。したがって、LRRK2 は Rab8a や Rab10 を介して GLUT4 の膜輸送を調節する可能性が考えられるが、GLUT4 を介する糖の取り込みにおける LRRK2 の役割は不明である。

### 2. 研究の目的

最近、我々はデキサメタゾン (DEX) による異常な耐糖能異常モデルマウスを用いて、LRRK2 のグルコース代謝における役割を報告しました。この報告では、DEX の投与後も KO マウスは異常な糖耐性を改善することを明らかにした。しかし、LRRK2 の役割が薬物誘発モデルではなく、生活習慣関連モデル (HFD など) で引き起こされる糖耐性異常に与える影響は分かっていないため、本研究では、LRRK2 が HFD による異常な糖耐性に及ぼす影響をマウスで解析した。さらに、培養脂肪細胞におけるグルコース取り込みとインスリン依存性の GLUT4 膜輸送への LRRK2 阻害剤の効果も検討した。

### 3. 研究の方法

本研究では、5 週齢の野生型マウス (WT) と LRRK2 エクソン 41-KO マウス (KO) を使用した。マウスは通常食 (ND) または高脂肪食 (HFD) を 5 ヶ月間摂取させた。OGTT は、HFD 摂取の 1 か月、3 か月、5 か月後に行った。マウスは絶食後にグルコース溶液を経口摂取させ、血糖値の変化を計測した。耐糖能は曲線下面積 (AUC) で評価した。OGTT 時に 0 分、30 分、60 分の血液を採取し、血漿中のインスリン濃度を測定した。マウスの組織または培養細胞からタンパク質を抽出し、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動を使用してタンパク質を分離し、ウエスタンブロッティングによりタンパク質を検出した。3T3-L1 細胞を培養し脂肪細胞へ分化させた。免疫蛍光染色により GLUT4 を可視化した。3T3-L1 細胞におけるグルコースの取り込みは、2-DG 法により解析した。マウス脂肪組織または 3T3-L1 細胞の細胞膜を分画し、ウエスタンブロッティング法により GLUT4 を定量した。

### 4. 研究成果

KO マウスは HFD への 10 週間の摂取後、WT マウスよりも有意に体重増加が少なかった。ただし、食物摂取量には遺伝子型間で有意な差はなく、KO マウスは一部の週において ND および HFD 条件下で WT マウスよりも高い摂取量を示した。ただし、KO マウスの肝臓、周腎臓、および副睾丸脂肪組織の重量は HFD 暴露後に WT よりも有意に低かった。これらの結果から、内因性の LRRK2 は生体内で HFD による体重増加へのインスリン感受性組織の反応性を抑制している可能性が示唆された。そのため、ND または HFD 摂取開始後 1、3、5 か月目に OGTT を実施し、野生型と KO マウスの耐糖能を調べた。ND グループでは、KO マウスの血清グルコースレベルは、各月において WT マウスよりも有意に低かった。HFD 摂取 1 か月後では、KO マウスの OGTT 各時間での血清グルコースレベルは WT に比べて有意に低かった。さらに、HFD 5 か月目のグループでも、KO マウスの血清グルコースレベルは WT マウスよりも有意に低かった。また、AUC の値を使用してこれらのマウスの耐糖能を調べたところ、KO マウスの AUC は、通常食および HFD の両方の 1、3、5 か月目において WT と比較して有意に低かった。さらに、ND または HFD 摂取 5 か月目に血清インスリン濃度を測定した。HFD 摂取マウスの空腹時血清イン

スリン濃度は、ND グループよりも 20~100 倍高かった。一方、ND ではインスリン濃度に有意な差は見られなかったが、HFD 摂取の KO マウスのインスリン濃度は、ベースラインおよび OGTT の 30 分時点で WT よりも有意に低かった。

以上の結果から、KO マウスは HFD への暴露後に耐糖能とインスリン抵抗性の改善を示したため、LRRK2 がグルコース代謝に重要な役割を果たす可能性が考えられた。LRRK2 がインスリンシグナルの制御機構に関与するか否かを明らかにするため、次に、WT マウスの脂肪、骨格筋、肝臓、および膵臓などのインスリン関連組織における LRRK2 タンパク質の発現を解析した。脳よりわずかに低い発現であるが LRRK2 は脂肪組織に高い発現を示した。一方、筋肉、肝臓、および膵臓では検出が困難だった。これらの結果から、LRRK2 が HFD に対する全身の応答に関与している場合、それは脂肪組織への影響を介して行われる可能性があることが示唆された。

次に、HFD が脂肪組織における LRRK2 の発現とキナーゼ活性に及ぼす影響を調べた。Rab8a と Rab10 は LRRK2 の基質であり、インスリンシグナリングにおいても重要な分子であることが報告されている。したがって、LRRK2 キナーゼ活性の指標として Rab8a と Rab10 のリン酸化を分析した。その結果、HFD 摂取の WT マウスの脂肪組織における LRRK2 の発現は有意に増加した。さらに、Rab8a と Rab10 のリン酸化も HFD 摂取の WT マウスでは有意に増加したが、LRRK2 のリン酸化は変化しなかった。これらの結果は、内因性の LRRK2 の発現と活性が慢性的な HFD 摂取によって増加することを示している。さらに、これらのマウスの脂肪組織における GLUT4 の発現および AS160、AKT、AMPK の発現とリン酸化をウェスタンブロッティングで調べた。その結果、AS160 のリン酸化は HFD 摂取の WT マウスでは ND 摂取の WT マウスと比較して有意に低下していた。しかし、GLUT4、AKT、AMPK の発現およびリン酸化には有意な差は見られなかった。さらに、KO マウスの脂肪組織からの細胞膜分画 (PM) 中の GLUT4 発現量は、WT マウスよりも有意に高かった。これらの結果は、LRRK2 キナーゼ活性が主要なインスリンシグナリング関連分子に直接的な影響を与えないにもかかわらず、GLUT4 の膜移行に影響を与える可能性があることを示唆している。

以上の結果は、LRRK2 が組織全体の GLUT4 レベルには影響を与えないことを示していますが、GLUT4 の活性は細胞膜への移行にも影響を受けます。したがって、LRRK2 キナーゼ活性が GLUT4 の細胞膜への移行に対してどのような影響を与えるかを評価するために、myc-GLUT4-ECFP を発現する 3T3-L1 脂肪細胞 (3T3-L1-G4) を使用した。この GLUT4 には、細胞外ループに c-myc エピトープタグが存在し、C 末端には Enhanced Cyan Fluorescent Protein (ECFP) が存在し、細胞膜への移行した GLUT4 の細胞外ドメインを膜透過せずに myc タグの免疫染色によって検出できるようになっている。

分化した 3T3-L1-G4 細胞は、インスリンの刺激を受けた場合および LRRK2 キナーゼ阻害剤である CZC25146 と MLI-2 の存在下で処理した。予想通り、インスリンの刺激がない場合にはシグナルは観察されず、インスリン刺激により myc 染色の蛍光強度が増加した。インスリンの存在下で両方の LRRK2 キナーゼ阻害剤を添加すると、細胞膜における蛍光強度が顕著に増加した。ウェスタンブロッティングによるプラズマ膜分画中の GLUT4 タンパク質の定量によっても、LRRK2 阻害剤の存在下でインスリン依存的な GLUT4 細胞膜移行が促進されることを確認した。さらにこれを補強する結果として、同じ LRRK2 キナーゼ阻害剤は通常の 3T3-L1 細胞におけるインスリン依存的なグルコース取り込みも有意に促進した。また、LRRK2、Rab8a、Rab10 のリン酸化も同様の LRRK2 阻害条件下では有意に減少したが、LRRK2 の発現には影響を与えなかった。これらの結果は、LRRK2 キナーゼ活性が脂肪細胞における GLUT4 細胞膜移行を負に調節しており、おそらく Rab8a および Rab10 のリン酸化を介していることを示唆している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Indo Hiroko P., Masuda Daisuke, Sriburee Sompong, Ito Hiromu, Nakanishi Ikuo, Matsumoto Ken-ichiro, Mankhetkorn Samlee, Chatatikun Moragot, Surinkaew Sirirat, Udomwech Lunla, Kawakami Fumitaka, Ichikawa Takafumi, Matsui Hirofumi, Tangpong Jitbanjong, Majima Hideyuki J.	4. 巻 13
2. 論文標題 Evidence of Nrf2/Keap1 Signaling Regulation by Mitochondria-Generated Reactive Oxygen Species in RGK1 Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 445 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom13030445	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 Imai Motoki, Kawakami Fumitaka, Chiba Mutsumi, Kanzaki Makoto, Maruyama Hiroko	4. 巻 2023
2. 論文標題 Undaria pinnatifida (Wakame) Intake Ameliorates High-Fat Diet-Induced Glucose Intolerance via Promoting GLUT4 Expression and Membrane Translocation in Muscle	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Nutrition and Metabolism	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) 10.1155/2023/9774157	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 Kawakami Fumitaka, Imai Motoki, Tamaki Shun, Ohta Etsuro, Kawashima Rei, Maekawa Tatsunori, Kurosaki Yoshifumi, Ohba Kenichi, Ichikawa Takafumi	4. 巻 46
2. 論文標題 Nrf2 Expression Is Decreased in LRRK2 Transgenic Mouse Brain and LRRK2 Overexpressing SH-SY5Y Cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 123 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00356	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 Win-Shwe Tin-Tin, Yanagisawa Rie, Lwin Thet-Thet, Kawakami Fumitaka, Koike Eiko, Takano Hirohisa	4. 巻 23
2. 論文標題 Dietary Exposure to Flame Retardant Tris (2-Butoxyethyl) Phosphate Altered Neurobehavior and Neuroinflammatory Responses in a Mouse Model of Allergic Asthma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 655 ~ 655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23020655	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 Kurosaki Yoshifumi, Imoto Akemi, Kawakami Fumitaka, Ouchi Motoshi, Morita Asuka, Yokoba Masanori, Takenaka Tsuneo, Ichikawa Takafumi, Katagiri Masato, Nielsen Rikke, Ishii Naohito	4. 巻 477
2. 論文標題 In vitro study on effect of bardoxolone methyl on cisplatin-induced cellular senescence in human proximal tubular cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Biochemistry	6. 最初と最後の頁 689 ~ 699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11010-021-04295-y	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 Kagiya Go, Sato Ayaka, Ogawa Ryohei, Hatashita Masanori, Kato Mana, Kubo Makoto, Kojima Fumiaki, Kawakami Fumitaka, Nishimura Yukari, Abe Naoya, Hyodo Fuminori	4. 巻 20
2. 論文標題 Real-time visualization of intratumoral necrosis using split-luciferase reconstitution by protein trans-splicing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Therapy - Oncolytics	6. 最初と最後の頁 48 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.omto.2020.12.001	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 Kawashima Rei, Tamaki Shun, Kawakami Fumitaka, Maekawa Tatsunori, Ichikawa Takafumi	4. 巻 21
2. 論文標題 Histamine H2-Receptor Antagonists Improve Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Intestinal Dysbiosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21218166	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 Imai Motoki, Kawakami Fumitaka, Kubo Makoto, Kanzaki Makoto, Maruyama Hiroko, Kawashima Rei, Maekawa Tatsunori, Kurosaki Yoshifumi, Kojima Fumiaki, Ichikawa Takafumi	4. 巻 43
2. 論文標題 LRRK2 Inhibition Ameliorates Dexamethasone-Induced Glucose Intolerance <i>via</i> Prevents Impairment in GLUT4 Membrane Translocation in Adipocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1660 ~ 1668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00377	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 Kubo M, Nagashima R, Kurihara M, Kawakami F, Maekawa T, Eshima K, Ohta E, Kato H, Obata F.	4. 巻 21
2. 論文標題 Leucine-Rich Repeat Kinase 2 Controls Inflammatory Cytokines Production through NF- B Phosphorylation and Antigen Presentation in Bone Marrow-Derived Dendritic Cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21051890.	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 Maekawa T, Tsushima H, Kawakami F, Kawashima R, Kodo M, Imai M, Ichikawa T.	4. 巻 13
2. 論文標題 Leucine-Rich Repeat Kinase 2 Is Associated With Activation of the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus and Stress-Related Gastrointestinal Dysmotility.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Neurosci.	6. 最初と最後の頁 905
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2019.00905.	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 Maruyama H, Kawakami F, Lwin TT, Imai M, Shamsa F.	4. 巻 905
2. 論文標題 Biochemical Characterization of Ferulic Acid and Caffeic Acid Which Effectively Inhibit Melanin Synthesis via Different Mechanisms in B16 Melanoma Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull.	6. 最初と最後の頁 806-810
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00892.	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28件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 川上文貴, 今井基貴, 玉木俊, 川島麗, 前川達則, 大場謙一, 市川 尊文
2. 発表標題 パーキンソン病原因分子LRRK2によるRab-GLUT4経路を介した脂肪細胞における糖取り込み制御
3. 学会等名 第143年会 日本薬学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坪川大悟, 佐藤雅, 川上文貴, 川島麗, 市川尊文
2. 発表標題 Nippostrongylus brasiliensis 感染感受性における終末糖化産物受容体の役割
3. 学会等名 第92回寄生虫学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢持光理, 前川達則, 玉木竣, 川島麗, 川上文貴, 市川尊文
2. 発表標題 腸管神経系におけるタウリンの生理作用の解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 太田成海, 前川達則, 玉木竣, 川上文貴, 川島麗, 市川尊文
2. 発表標題 腸管神経系における シヌクレインの局在解析
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大久保裕可里, 川島麗, 玉木竣, 川上文貴, 前川達則, 市川尊文
2. 発表標題 放射線誘導性消化管傷害におけるヒスタミンH2受容体拮抗作用による粘膜防御
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	今井基貴, 川上文貴, 川島麗, 朽津有紀, 西原奈菜枝, 田村慶介, 一戸昌明, 村雲芳樹, 長塩亮
2. 発表標題	LRRK2はAKTおよびSTAT3のリン酸化を介して肺腺がん細胞の遊走能を調節する
3. 学会等名	第45回日本分子生物学会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	川上文貴, 石川勇太, 玉木俊, 川島麗, 前川達則, 大場謙一, 市川尊文
2. 発表標題	DSS腸炎モデルマウスを用いたIBD疾患感受性遺伝子LRRK2の腸炎における役割解析
3. 学会等名	第95回 日本生化学会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	川島麗, 玉木俊, 前川達則, 川上文貴, 三澤乃々佳, 大久保裕可里, 植松檀, 矢持光理, 太田成海, 栗原誠, 市川尊文
2. 発表標題	腸炎におけるヒスタミンH2受容体拮抗による腸内フローラバランスの正常化
3. 学会等名	第95回日本生化学会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Tsubokawa D., Satoh M., Kawakami F., Kawashima R., Ichikawa T
2. 発表標題	Receptor for advanced glycation products (RAGE) contributes to negative regulation of type 2 mucosal immunity to the intestinal nematode <i>Nippostrongylus brasiliensis</i> infection.
3. 学会等名	The 25th International Congress of Parasitology ICOPA2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 今井基貴, 川上文貴, 川島麗, 朽津有紀, 西原奈菜枝, 田村慶介, 一戸昌明, 村雲芳樹, 長塩亮
2. 発表標題 Functional analysis of LRRK2 in the migration ability of lung adenocarcinoma.
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2022年大会 (20th JHUP0)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 玉木竣, 川島麗, 河村由紀, 前川達則, 川上文貴, 植松檀, 大久保裕可里, 太田成海, 三澤乃々佳, 矢持光理, 今井基貴, 市川尊文
2. 発表標題 腹膜播種の温熱治療効果に対する腹腔内環境への関与
3. 学会等名 第35回北里バイオサイエンスフォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今井基貴, 川上文貴, 川島麗, 朽津有紀, 一戸昌明, 村雲芳樹, 長塩亮
2. 発表標題 Investigation of role of leucine rich-repeat kinase 2 (LRRK2) in lung cancer.
3. 学会等名 第111回日本病理学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森谷大地, 前川達則, 川島麗, 川上文貴, 市川尊文
2. 発表標題 腸管神経系におけるタウリンの生理作用の解明
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川達則, 森谷大地, 川上文貴, 川島麗, 市川尊文
2. 発表標題 Leucine-rich repeat kinase 2 regulates the acquisition of bi-phenotype in enteric neurons
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川島麗, 玉木俊, 川上文貴, 前川達則, 市川尊文
2. 発表標題 NSAIDs誘発性長官粘膜傷害におけるヒスタミンH2受容体拮抗を介した腸内細菌叢の改善効果
3. 学会等名 第44回 日本分子生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川上文貴, 今井基貴, 川島麗, 前川達則, 玉木俊, 谷畑貴俊, 市川尊文
2. 発表標題 Leucine-Rich Repeat Kinase 2(LRRK2)の糖代謝における生理的役割
3. 学会等名 第94回 日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井基貴, 井阪勇輝, 川上文貴, 川島麗, 前川達則, 神崎展, 市川尊文
2. 発表標題 LRRK2を介したRabのリン酸化は脂肪組織における糖代謝を調節する
3. 学会等名 第61回 日本神経学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今井基貴, 川上文貴, 川島麗, 前川達則, 神崎展, 市川尊文
2. 発表標題 Dexamethasone誘導性インスリン抵抗性モデルを用いた糖代謝におけるLRRK2の生理的役割
3. 学会等名 第141年会 日本薬学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川上文貴, 川島麗, 前川達則, 市川尊文
2. 発表標題 高脂肪食あるいはコール酸含有食の腸管粘膜バリアに対する影響に関する解析
3. 学会等名 第140年会日本薬学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石川勇太, 川上文貴, 川島麗, 前川達則, 市川尊文
2. 発表標題 IBDリスク分子LRRK2の消化管におけるDSS腸炎に対する影響
3. 学会等名 第42回分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井基貴, 川上文貴, 川島麗, 前川達則, 神崎展, 市川尊文
2. 発表標題 The mechanism of GLUT4 membrane translocation through the LRRK2-Rab pathway
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川勇太、川上文貴、川島麗、前川達則、市川尊文
2. 発表標題 LRRK2のIBDリスク遺伝子としてのDSS腸炎に対する影響の解析
3. 学会等名 第10回日本炎症性腸疾患学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 今井基貴、川上文貴、川島麗、前川達則、神崎展、市川尊文
2. 発表標題 脂肪組織における糖代謝に対するLRRK2の生理的役割の解析
3. 学会等名 第92回日本生化学大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川勇太、川上文貴、川島麗、前川達則、市川尊文
2. 発表標題 DSS腸炎における IBD リスク分子 LRRK2 の影響
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 山下真裕佳、川上文貴、石川勇太、今井基貴、川島麗、前川達則、市川尊文
2. 発表標題 大腸炎モデルマウスを用いた高脂肪食摂取の腸管粘膜バリアへの影響解析
3. 学会等名 第92回日本生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Imai M., Kawakami F., Isaka Y., Kanzaki M., Ichikawa T.,
2. 発表標題 Characterization of Parkinson's disease-associated protein LRRK2 in the adipocytes
3. 学会等名 NEURO 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kawakami F., Isaka Y., Imai M, Ichikawa T.
2. 発表標題 Characterization of the role of LRRK2 in the regulation of glucose metabolisms
3. 学会等名 The 5th World Parkinson Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Imai M., Kawakami F., Isaka Y., Kanzaki M., Ichikawa T.
2. 発表標題 Investigation of LRRK2 functions on the GLUT4 membrane translocation in adipocyte
3. 学会等名 The 5th World Parkinson Congress (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	小寺 義男  (Kodera Yoshio)  (60265733)	北里大学・理学部・教授    (32607)	

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