

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03371

研究課題名（和文）脂肪酸による新規ミトコンドリア機能制御機構の解明と生活習慣病の予防・治療への応用

研究課題名（英文）Elucidation of the novel regulatory mechanism of mitochondrial function by fatty acids and its application to prevention and treatment of lifestyle-related diseases

研究代表者

松坂 賢（Matsuzaka, Takashi）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：70400679

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）：遺伝性肥満モデルob/obマウスの肝臓でElovl6を欠損させると、ミトコンドリア特有のリン脂質であるカルジオリピンの多数の分子種が増加し、肝ミトコンドリアの形態的・機能的改善が認められた。また、3アドレナリン受容体刺激により、褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞のElovl6の発現が増加してミトコンドリアのリン脂質の脂肪酸組成を変化させること、Elovl6欠損マウスでは褐色脂肪組織のミトコンドリア機能が低下し、その代償機構としてベージュ脂肪細胞が豊富な皮下脂肪組織の重量の増加とクレアチン生合成を介したUCP1非依存的な熱産性能が亢進することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で得られた成果を元にElovl6による新規ミトコンドリア機能制御機構をさらに解明することができれば、肥満、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、2型糖尿病をはじめとした生活習慣病の新しい分子病態の解明や、ミトコンドリアの機能低下やカルジオリピンの減少によって引き起こされる疾患の新規予防法・治療法の開発への応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：Deletion of Elovl6 in the liver of ob/ob mice, a mouse model of obesity, increased numerous molecular species of cardiolipin, a mitochondria-specific phospholipid, and improved liver mitochondrial morphology and function. In addition, 3-adrenergic receptor stimulation increased Elovl6 expression in brown and beige adipocytes and altered the fatty acid composition of mitochondrial phospholipids. Elovl6 knockout mice had reduced mitochondrial function in brown adipose tissue, and as a compensatory mechanism, beige adipocytes were activated by enhancing UCP1-independent heat production via creatine biosynthesis pathway.

研究分野：脂質生物学、代謝学、内分泌学

キーワード：脂肪酸 ミトコンドリア 肝臓 脂肪組織

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病をはじめとする様々な疾患の発症原因としてミトコンドリア機能障害が注目されている。ミトコンドリアの存在量を調節する転写機構は多くの知見が蓄積されているが、ミトコンドリア機能の制御機構は十分明らかにされていない。

申請者らは、脂肪酸伸長酵素 Elov16 を同定し、Elov16 が炭素数 (C) 12-16 の飽和・一価不飽和脂肪酸を基質とし、C18 の長鎖脂肪酸を合成するリポジェニック酵素であることを明らかにした (*J Lipid Res.* 2002)。また、本酵素の生体内での酵素作用と生理的役割を解析するために Elov16 欠損マウスを作製し、Elov16 の欠損により生じる C18 脂肪酸の減少や C16 脂肪酸の増加などの脂肪酸組成の変化は、インスリン抵抗性の改善 (*Nat Med.* 2007, *Hepatology* 2020)、動脈硬化の抑制 (*ATVB.* 2011, *JAHA.* 2016)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) の発症抑制 (*Hepatology* 2012, *Sci Rep.* 2015)、2 型糖尿病の発症抑制 (*Diabetes* 2017) など、様々な生活習慣病の発症を抑制し、病態を改善することを明らかにした。さらに、肝臓における Elov16 の欠損が脂肪肝にともなうミトコンドリア障害を改善すること、エネルギー燃焼型脂肪細胞であるベージュ細胞におけるミトコンドリア活性化に Elov16 が必須であることを新たに見出した。したがって、Elov16 はミトコンドリアの機能を臓器・細胞特異的、病態特異的に制御することが示唆される。

2. 研究の目的

本研究では、脂肪肝および褐色・ベージュ脂肪細胞のミトコンドリアの形態・機能・品質管理における Elov16 の意義を明らかにし、肥満、非アルコール性脂肪性肝疾患、2 型糖尿病をはじめとした生活習慣病やミトコンドリア機能障害を基盤とした様々な疾患の病態基盤の解明や新規予防法・治療法の開発につなげることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 脂肪肝のミトコンドリア障害における脂肪酸鎖長の意義と Elov16 阻害による改善機序
Flox (正常) マウス、肝臓特異的 Elov16 欠損 (LKO) マウス、遺伝性肥満モデル ob/ob マウス、ob/ob と LKO のダブルミュータントマウス (ob/ob-LKO マウス) の肝臓の網羅的脂質分析 (リポドミクス)、電子顕微鏡によるミトコンドリア形態解析、単離肝細胞を用いたミトコンドリア機能解析を行った。

(2) 褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞のミトコンドリア活性化における Elov16 の役割
β3 アドレナリン受容体刺激を行った野生型マウスおよび Elov16 欠損マウスの褐色脂肪組織および皮下白色脂肪組織の組織学的解析、遺伝子発現解析、ミトコンドリア形態解析、ミトコンドリア脂質分析を行った。

4. 研究成果

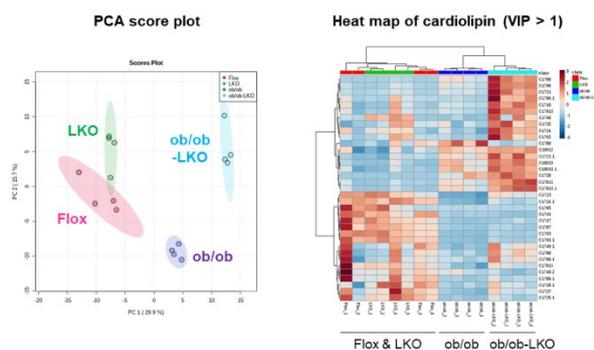
(1) 脂肪肝のミトコンドリア障害における脂肪酸鎖長の意義と Elov16 阻害による改善機序

Flox マウス、LKO マウス、ob/ob マウス、ob/ob-LKO マウスの肝臓のリポドミクスにより、脂肪肝および Elov16 の欠損はミトコンドリア固有のリン脂質であるカルジオリン (CL) に影響を及ぼすことが明らかとなった。すなわち、Flox マウスで豊富な CL 分子種が ob/ob マウスでは減少すること、ob/ob マウスでは炭素鎖長が長く不飽和結合数が多い脂肪酸を有する CL 分子種が増加すること、ob/ob-LKO マウスでは Flox マウスで豊富な CL 分子種とは異なる CL 分子種が増加することが明らかとなった。

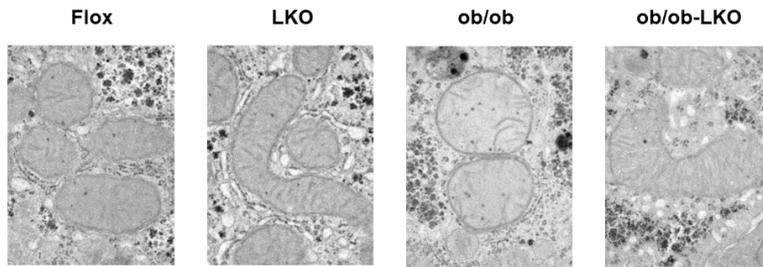
また、電子顕微鏡解析から、ob/ob マウスの肝臓では巨大で膨化したミトコンドリアが多数観察されたのに対して、ob/ob-LKO マウスの肝臓のミトコンドリアは Flox マウスと同程度の大きさであり、非常に発達したクリステが認められた。

初代肝細胞の好気呼吸能の解析から、Flox に比べて ob/ob マウスの肝細胞では最大呼吸および予備呼吸能が低下すること、ob/ob-LKO マウスの肝細胞では最大呼吸および予備呼吸能が Flox マウスの肝細胞のそれと同程度に保たれていることが明らかとなった。

さらに、脂肪肝において活性化して CL のリモデリングに関与する酵素に着目し、マウス肝細胞株 AML12 において本リモデリング酵素の過剰発現はミトコンドリア好機呼吸能を減少させること、Elov16 の発現抑制は本リモデリング酵素による CL 脂肪酸組成の変化とミトコンドリア機能の低下をキャンセルすることを明らかにした。



肝臓のカルジオリンのPCA score plot (左) とheat map (右)



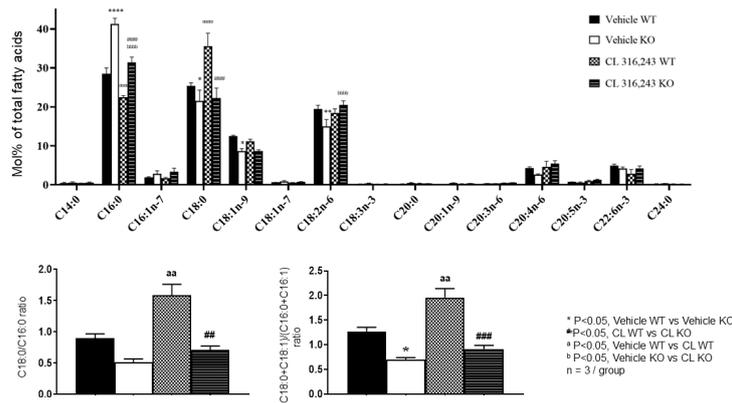
肝臓のミトコンドリアの電子顕微鏡写真

以上の結果から、Elov16の欠損はCL構成分子種を変化させ、脂肪肝にともなうミトコンドリアの形態異常および機能障害を改善することが明らかとなった。

(2) 褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞のミトコンドリア活性化におけるElov16の役割

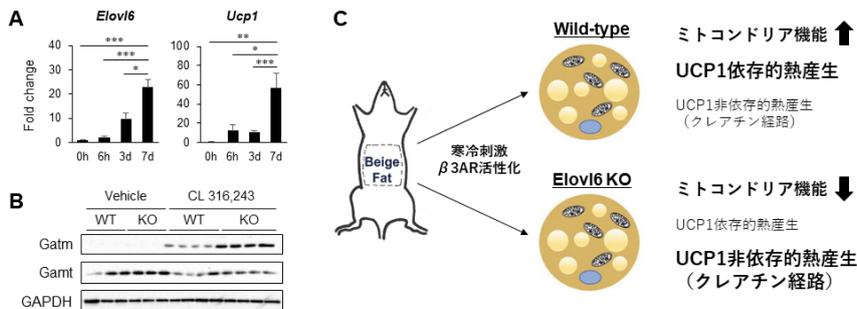
脂肪を燃焼して熱を産生するミトコンドリアは、熱産生・エネルギー消費能を有する褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞に豊富に存在し、これらの脂肪細胞は肥満および生活習慣病の治療標的として関心が高まっている。

寒冷刺激やβ3アドレナリン受容体刺激により、褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞は量的・質的にミトコンドリア活性を増加させるが、このとき褐色脂肪組織およびベージュ脂肪細胞が豊富な皮下脂肪組織のElov16の発現が増加することを明らかにした。また、褐色脂肪組織のミトコンドリアの脂肪酸組成解析により、Elov16活性に依存した脂肪酸組成の変化が特にリン脂質分画において顕著に認められることを明らかにした。



野生型マウスおよびElov16欠損マウスの褐色脂肪組織のミトコンドリアのリン脂質分画の脂肪酸組成

Elov16欠損マウスではβ3アドレナリン受容体刺激に対するミトコンドリア活性化が減弱すること、またその代償機構としてベージュ脂肪細胞が豊富な皮下脂肪組織の重量の増加とクレアチン合成を介したUCP1非依存的な熱産性能が亢進することを明らかにした。すなわち、Elov16は褐色脂肪組織およびベージュ脂肪細胞のミトコンドリアの活性化に必須であり、その分子機序の一つとしてリン脂質の脂肪酸組成制御が考えられる。



ベージュ脂肪細胞におけるElov16の発現変化とElov16欠損による機能変化

A. β3アドレナリン受容体アゴニストCL316,243による皮下脂肪組織のElov16およびUCP1遺伝子発現変化
B. CL316,243投与がwild-typeおよびElov16 KOマウスの皮下脂肪組織のクレアチン合成系酵素のタンパクレベルにおよぼす影響

C. Elov16の欠損がベージュ細胞のミトコンドリア活性化および代謝機構におよぼす影響

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 30件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Han SI, Nakakuki M, Nakagawa Y, Wang Y, Araki M, Yamamoto Y, Tokiwa H, Takeda H, Mizunoe Y, Motomura K, Ohno H, Kainoh K, Murayama Y, Aita Y, Takeuchi Y, Osaki Y, Miyamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Yahagi N, Sone H, Daitoku H, Sato R, Kawano H, Shimano H.	4. 巻 2
2. 論文標題 Rhomboid protease RHBDL4/RHBDD1 cleaves SREBP-1c at endoplasmic reticulum monitoring and regulating fatty acids	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	6. 最初と最後の頁 pgad351
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/pnasnexus/pgad351	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 Motomura K, Matsuzaka T, Shichino S, Ogawa T, Pan H, Nakajima T, Asano Y, Okayama T, Takeuchi T, Ohno H, Han SI, Miyamoto T, Takeuchi Y, Sekiya M, Sone H, Yahagi N, Nakagawa Y, Oda T, Ueha S, Ikeo K, Ogura A, Matsushima K, Shimano H.	4. 巻 73
2. 論文標題 Single-Cell Transcriptome Profiling of Pancreatic Islets From Early Diabetic Mice Identifies Anxa10 for Ca2+ Allostasis Toward -Cell Failure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 75-92
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2337/db23-0212	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 Chihara K, Okada K, Uchida F, Miura I, Komine S, Warabi E, Takayama T, Suzuki H, Matsuzaka T, Ishibashi-Kanno N, Yamagata K, Yanagawa T, Bukawa H, Shoda J.	4. 巻 18
2. 論文標題 Macrophage specific restoration of the Nrf2 gene in whole-body knockout mice ameliorates steatohepatitis induced by lipopolysaccharide from Porphyromonas gingivalis through enhanced hepatic clearance	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0291880
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0291880	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 Takeuchi Y, Murayama Y, Aita Y, Mehrazad Saber Z, Karkoutly S, Tao D, Katabami K, Ye C, Shikama A, Masuda Y, Izumida Y, Miyamoto T, Matsuzaka T, Kawakami Y, Shimano H, Yahagi N.	4. 巻 291
2. 論文標題 <sc>GR KLF15</sc> pathway controls hepatic lipogenesis during fasting	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The FEBS Journal	6. 最初と最後の頁 259-271
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/febs.16957	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 Garcia Corrales AV, Verberk SGS, Haidar M, Grajchen E, Dehairs J, Vanherle S, Loix M, Weytjens T, Gervois P, Matsuzaka T, Lambrichts I, Swinnen JV, Bogie JFJ, Hendriks JJA.	4. 巻 120
2. 論文標題 Fatty acid elongation by ELOVL6 hampers remyelination by promoting inflammatory foam cell formation during demyelination	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2301030120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2301030120	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 Sekiya M, Ma Y, Kainoh K, Saito K, Yamazaki D, Tsuyuzaki T, Chen W, Adi Putri PIP, Ohno H, Miyamoto T, Takeuchi Y, Murayama Y, Sugano Y, Osaki Y, Iwasaki H, Yahagi N, Suzuki H, Motomura K, Matsuzaka T, Murata K, Mizuno S, Takahashi S, Shimano H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Loss of CtBP2 may be a mechanistic link between metabolic derangements and progressive impairment of pancreatic cell function	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112914-112914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112914	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 Saito K, Sekiya M, Kainoh K, Yoshino R, Hayashi A, Han SI, Araki M, Ohno H, Takeuchi Y, Tsuyuzaki T, Yamazaki D, Wanpei C, Hada L, Watanabe S, Paramita Adi Putri PI, Murayama Y, Sugano Y, Osaki Y, Iwasaki H, Yahagi N, Suzuki H, Miyamoto T, Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 299
2. 論文標題 Obesity-induced metabolic imbalance allosterically modulates CtBP2 to inhibit PPAR-alpha transcriptional activity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 104890-104890
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2023.104890	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 Kiyoki Y, Kato T, Kito S, Matsuzaka T, Morioka S, Sasaki J, Makishima K, Sakamoto T, Nishikii H, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Sasaki T, Shimano H, Chiba S.	4. 巻 37
2. 論文標題 The fatty acid elongase Elovl6 is crucial for hematopoietic stem cell engraftment and leukemia propagation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 910-913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-023-01842-y	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 Istiqamah N, Matsuzaka T, Shimizu M, Motomura K, Ohno H, Hasebe S, Sharma R, Okajima Y, Matsuda E, Han SI, Mizunoe Y, Osaki Y, Aita Y, Suzuki H, Sone H, Takeuchi Y, Sekiya M, Yahagi N, Nakagawa Y, Shimano H.	4. 巻 3
2. 論文標題 Identification of key microRNAs regulating ELOVL6 and glioblastoma tumorigenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BBA Advances	6. 最初と最後の頁 100078-100078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadv.2023.100078	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 Yoshida K, Morishima Y, Ano S, Sakurai H, Kuramoto K, Tsunoda Y, Yazaki K, Nakajima M, Sherpa MT, Matsuyama M, Kiwamoto T, Matsuno Y, Ishii Y, Hayashi A, Matsuzaka T, Shimano H, Hizawa N.	4. 巻 151
2. 論文標題 ELOVL6 deficiency aggravates allergic airway inflammation through the ceramide-S1P pathway in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Allergy and Clinical Immunology	6. 最初と最後の頁 1067-1080.e9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2022.12.808	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 Araki M, Nakagawa Y, Saito H, Yamada Y, Han SI, Mizunoe Y, Ohno H, Miyamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Sone H, Shimano H.	4. 巻 323
2. 論文標題 Hepatocyte- or macrophage-specific SREBP-1a deficiency in mice exacerbates methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology	6. 最初と最後の頁 G627-G639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00090.2022	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 Yamada Y, Saito H, Araki M, Tsuchimoto Y, Muroi SI, Suzuki K, Toume K, Kim JD, Matsuzaka T, Sone H, Shimano H, Nakagawa Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Wogonin, a Compound in Scutellaria baicalensis, Activates ATF4?FGF21 Signaling in Mouse Hepatocyte AML12 Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3920-3920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14193920	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 Okajima Y, Matsuzaka T, Miyazaki S, Motomura K, Ohno H, Sharma R, Shimura T, Istiqamah N, Han SI, Mizunoe Y, Osaki Y, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Miyamoto T, Aita Y, Takeuchi Y, Sekiya M, Yahagi N, Nakagawa Y, Tomita T, Shimano H.	4. 巻 1868(4)
2. 論文標題 Morphological and functional adaptation of pancreatic islet blood vessels to insulin resistance is impaired in diabetic db/db mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.	6. 最初と最後の頁 166339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2022.166339.	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 Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 13(7)
2. 論文標題 CREBH regulation of lipid metabolism through multifaceted functions that improve arteriosclerosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 1129-1131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13766.	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 Nitta S, Kandori S, Tanaka K, Sakka S, Siga M, Nagumo Y, Negoro H, Kojima T, Mathis BJ, Shimazui T, Miyamoto T, Matsuzaka T, Shimano H, Nishiyama H.	4. 巻 113(8)
2. 論文標題 ELOVL5-mediated fatty acid elongation promotes cellular proliferation and invasion in renal cell carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 2738-2752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15454.	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 Yamada Y, Saito H, Araki M, Tsuchimoto Y, Muroi SI, Suzuki K, Toume K, Kim JD, Matsuzaka T, Sone H, Shimano H, Nakagawa Y.	4. 巻 14(19)
2. 論文標題 Wogonin, a Compound in Scutellaria baicalensis, Activates ATF4-FGF21 Signaling in Mouse Hepatocyte AML12 Cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients.	6. 最初と最後の頁 3920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14193920.	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 Araki M, Nakagawa Y, Saito H, Yamada Y, Han SI, Mizunoe Y, Ohno H, Miyamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Sone H, Shimano H.	4. 巻 323(6)
2. 論文標題 Hepatocyte- or macrophage-specific SREBP-1a deficiency in mice exacerbates methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic fatty liver disease.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.	6. 最初と最後の頁 G627-G639.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15454.	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 Nakajima R, Sekiya M, Furuta Y, Matsuzaka T, Takase S, Takanashi M, Okazaki H, Takashima Y, Yuhara M, Mitani Y, Matsumoto N, Murayama Y, Ohyama Osawa M, Ohuchi N, Yamazaki D, Mori S, Sugano Y, Osaki Y, Iwasaki H, Suzuki H, Shimano H, et al.	4. 巻 22
2. 論文標題 A case of NASH with genetic predisposition successfully treated with an SGLT2 inhibitor: a possible involvement of mitochondrial dysfunction.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.	6. 最初と最後の頁 368
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/EDM-22-0368.	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 Istiqamah N, Matsuzaka T, Shimizu M, Motomura K, Ohno H, Hasebe S, Sharma R, Okajima Y, Matsuda E, Han SI, Mizunoe Y, Osaki Y, Aita Y, Suzuki H, Sone H, Takeuchi Y, Sekiya M, Yahagi N, Nakagawa Y, Shimano H.	4. 巻 3
2. 論文標題 Identification of key microRNAs regulating ELOVL6 and glioblastoma tumorigenesis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 BBA Adv.	6. 最初と最後の頁 100078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadv.2023.100078.	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 Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 Feb 5.
2. 論文標題 CREBH regulation of lipid metabolism through multifaceted functions that improve arteriosclerosis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13766.	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 Okajima Y, Matsuzaka T, Miyazaki S, Motomura K, Ohno H, Sharma R, Shimura T, Istiqamah N, Han SI, Mizunoe Y, Osaki Y, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Miyamoto T, Aita Y, Takeuchi Y, Sekiya M, Yahagi N, Nakagawa Y, Tomita T, Shimano H.	4. 巻 1868(4)
2. 論文標題 Morphological and functional adaptation of pancreatic islet blood vessels to insulin resistance is impaired in diabetic db/db mice.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.	6. 最初と最後の頁 166339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbadis.2022.166339.	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 Nagatake T, Kishino S, Urano E, Murakami H, Kitamura N, Konishi K, Ohno H, Tiwari P, Morimoto S, Node E, Adachi J, Abe Y, Isoyama J, Sawane K, Honda T, Inoue A, Uwamizu A, Matsuzaka T, Shimano H, Arita M, Aoki J, Oka M, Matsutani A, Tomonaga T, Kabashima K, Miyachi M, Yasutomi Y, Ogawa J, Kunisawa J. et al.	4. 巻 15(2)
2. 論文標題 Intestinal microbe-dependent 3 lipid metabolite KetoA prevents inflammatory diseases in mice and cynomolgus macaques.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mucosal Immunol.	6. 最初と最後の頁 289-300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41385-021-00477-5.	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 Takeuchi Y, Yahagi N, Aita Y, Mehrazad-Saber Z, Ho MH, Huyen Y, Murayama Y, Shikama A, Masuda Y, Izumida Y, Miyamoto T, Matsuzaka T, Kawakami Y, Shimano H.	4. 巻 24(12)
2. 論文標題 FoxO-KLF15 pathway switches the flow of macronutrients under the control of insulin.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience.	6. 最初と最後の頁 103446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.	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 Tanaka K, Kandori S, Sakka S, Nitta S, Tanuma K, Shiga M, Nagumo Y, Negoro H, Kojima T, Mathis BJ, Shimazui T, Watanabe M, Sato TA, Miyamoto T, Matsuzaka T, Shimano H, Nishiyama H.	4. 巻 47(2)
2. 論文標題 ELOVL2 promotes cancer progression by inhibiting cell apoptosis in renal cell carcinoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncol Rep.	6. 最初と最後の頁 23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/or.2021.8234.	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 Sekiya M, Kainoh K, Sugasawa T, Yoshino R, Hirokawa T, Tokiwa H, Nakano S, Nagatoishi S, Tsumoto K, Takeuchi Y, Miyamoto T, Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 The transcriptional corepressor CtBP2 serves as a metabolite sensor orchestrating hepatic glucose and lipid homeostasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 6315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26638-5.	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 Mehrazad Saber Z, Takeuchi Y, Sawada Y, Aita Y, Ho MH, Karkoutly S, Tao D, Katabami K, Ye C, Murayama Y, Shikama A, Masuda Y, Izumida Y, Miyamoto T, Matsuzaka T, Sugasawa T, Takekoshi K, Kawakami Y, Shimano H, Yahagi N.	4. 巻 582
2. 論文標題 High protein diet-induced metabolic changes are transcriptionally regulated via KLF15-dependent and independent pathways.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 35-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.10.027.	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 Koguchi-Yoshioka H, Watanabe R, Matsumura Y, Ishitsuka Y, Inoue S, Furuta J, Nakamura Y, Okiyama N, Matsuzaka T, Shimano H, Fujisawa Y, Fujimoto M.	4. 巻 103(2)
2. 論文標題 Serum lactate dehydrogenase level as a possible predictor of treatment preference in psoriasis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 109-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2021.07.007.	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 -

1. 著者名 Kainoh K, Takano R, Sekiya M, Saito K, Sugasawa T, Ma Y, Murayama Y, Sugano Y, Osaki Y, Iwasaki H, Takeuchi Y, Yahagi N, Suzuki H, Miyamoto T, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 562
2. 論文標題 CtBP2 confers protection against oxidative stress through interactions with NRF1 and NRF2.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 146-153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.05.069.	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 Miyamoto T, Uosaki H, Mizunoe Y, Han SI, Goto S, Yamanaka D, Masuda M, Yoneyama Y, Nakamura H, Hattori N, Takeuchi Y, Ohno H, Sekiya M, Matsuzaka T, Hakuno F, Takahashi SI, Yahagi N, Ito K, Shimano H.	4. 巻 1(4)
2. 論文標題 Rapid manipulation of mitochondrial morphology in a living cell with iCMM.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Rep Methods.	6. 最初と最後の頁 100052
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.crmeth.2021.100052.	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 Kurita K, Ohta H, Shirakawa I, Tanaka M, Kitaura Y, Iwasaki Y, Matsuzaka T, Shimano H, Aoe S, Arima H, Ogawa Y, Ito A, Suganami T.	4. 巻 11(1)
2. 論文標題 Macrophages rely on extracellular serine to suppress aberrant cytokine production.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-90086-w.	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松坂賢、林昭夫、島野仁
2. 発表標題 脂肪酸伸長酵素Elov16の欠損は脂肪肝におけるミトコンドリア異常を改善する
3. 学会等名 第65回日本脂質生化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松坂賢、島野仁
2. 発表標題 脂肪肝における脂質分子種の変化とミトコンドリア恒常性の破綻
3. 学会等名 第96回日本生化学大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松坂賢、島野仁
2. 発表標題 Elov16 as a therapeutic target in NAFLD/NASH
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松坂賢、林昭夫、島野仁
2. 発表標題 脂肪酸伸長酵素Elov16の欠損は脂肪肝におけるミトコンドリア異常を改善する
3. 学会等名 第8回肝臓と糖尿病・代謝研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松坂賢
2. 発表標題 脂肪酸伸長酵素Elov16による脂質の質の制御とメタボリックシンドローム
3. 学会等名 第94回日本生化学大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松坂賢、岡島由佳、宮崎俊、本村香織、富田勉、島野仁
2. 発表標題 in vivo live imaging による膵ランゲルハンス氏島の血流解析
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松坂賢、岡島由佳、宮崎俊、本村香織、富田勉、島野仁
2. 発表標題 in vivo live imaging による膵ランゲルハンス氏島の血流解析
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

松坂研究室 https://sites.google.com/view/matsuzakalab-tsukuba/home
--

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	大野 博 (Ohno Hiroshi) (20847909)	筑波大学・医学医療系・助教 (12102)	

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