

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390355

研究課題名(和文) 廃用性筋萎縮の鍵を握るミトコンドリア生物学

研究課題名(英文) Mitochondria is a key signal inducer for unloading stress toward muscle atrophy

研究代表者

二川 健 (NIKAWA, Takeshi)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：20263824

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、イニシエーションとして寝たきりや無重力の刺激に最も弱い酵素アコニターゼ(いわゆるメカノセンシング蛋白質)の活性を低下させることにより、機械的シグナルが化学シグナルに変換されることを証明した。さらに、本来なら筋肥大因子として機能するインスリン様増殖因子(IGF-1)が、ミトコンドリアの形態異常と除去(Mitophagy)を誘導し、細胞内酸化ストレスや筋萎縮関連ユビキチンリガーゼ(Atrogenes)の発現を増幅することもわかった。本研究により、“廃用性筋萎縮の病態はミトコンドリアによる機械的ストレスの感知とそれに起因した代謝異常である”という概念を提唱できた。

研究成果の概要(英文)：Ubiquitin ligase Cbl-b plays a crucial role in disuse-mediated muscle atrophy: Cbl-b caused ubiquitination and subsequent degradation of IRS-1, resulting in skeletal muscle atrophy. Since Cbl-b in skeletal muscle is preferentially expressed under unloading conditions, we hypothesized that elucidating the regulation pathway of Cbl-b expression leads to the clarification of the sensing mechanism for unloading stress. Here we report the mechanism of sensing for microgravity, using rat or mouse skeletal myotubes cultured under unloading conditions. Microgravity or simulated microgravity conditions significantly caused decrease in myotube diameter, indicating that skeletal muscle myotubes per se can sense microgravity stress. Furthermore, there was a potent oxidative stress responsive element from -110 to -60 bp of the Cbl-b promoter. We suggest that unloading stress induced muscle atrophy through oxidative stress-mediated Cbl-b expression and mitochondria dysfunction.

研究分野：宇宙医学

キーワード：筋萎縮 メカノセンシング ユビキチンリガーゼ ミトコンドリア

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎え寝たきり患者が急増している我が国では、無重力や寝たきりの感知の仕組みとそれが筋萎縮へとつながる機構の証明が待たれている。「無重力や寝たきりによる筋萎縮のメカニズムを解明する」ためのMyoLab 宇宙実験(申請者らが2010年4月に実施)における研究から、このような機械的ストレスの感知は、1)イニシエーションと2)増幅の2段階のステップで行われていることが明らかとなってきた。イニシエーションでは、ごく初期の機械的ストレスの力学的な作用で“構造のゆがみ”を介して酵素活性に影響を与える段階である。増幅はこの初期応答により生じた代謝異常をさらに増幅させるシステムである。本研究では、イニシエーションとして寝たきりや無重力の刺激に最も弱い酵素(いわゆるメカノセンシング蛋白質)の活性を変化させることにより、機械的シグナルが化学シグナルに変換されることを証明する。さらに、本来なら筋肥大因子として機能するIGF-1 (insulin-like growth factor1)が、ミトコンドリアの形態異常と除去(Mitophagy)を誘導し、細胞内酸化ストレスや筋萎縮関連ユビキチンリガーゼ(Atrogenes)の発現を増幅することも示したい。申請者らがこれまで取り組んできたメカノセンシング研究・筋萎縮研究の集大成である本研究により、“廃用性筋萎縮の病態はミトコンドリアによる機械的ストレスの感知とそれに起因した代謝異常である”という概念を提唱する。その成果は、リハビリテーションや薬剤の新規治療ターゲットになりうる分子の発見に通じると期待されている

2. 研究の目的

寝たきりや無重力環境でみられる筋萎縮(廃用性筋萎縮)を克服するためには、筋細胞がどのように寝たきりや無重力環境を感知して、その応答がどのように筋萎縮につながるのかを解明しなければならないが、その多くは謎のままである。これまでの研究により、廃用性筋萎縮はミトコンドリア病である(ミトコンドリア異常による酸化ストレスが原因である)ことを見いだした。我々の最終的な研究目標は、寝たきりや無重力など機械的ストレスに対するミトコンドリアを介した感知の仕組みとそこから筋萎縮へとつながる経路を解明することである。さらに、その知見に基づき、廃用性筋萎縮に最適な治療法(薬剤、リハビリテーション)を提唱したい。

3. 研究の方法

(1)メカノセンシング蛋白質の同定

無重力(宇宙フライト)や模擬微小重力(クリノローテーション)に供した細胞をメタボロミクスに供し、網羅的な代謝変化を観察する。最も代謝中間産物が蓄積している代謝経路、酵素反応を同定する。

(2)筋肥大因子 IGF-1 による酸化ストレス

増幅作用

クリノローテーション装置で培養した筋細胞や尾部懸垂したマウスに IGF-1 を処理し、アコニターゼ活性、ROS 産生量、筋萎縮関連遺伝子の発現を解析する。

(3)寝たきりや無重力によるミトコンドリアの断片化と分解

ミトコンドリア蛋白質に蛍光蛋白質(ERFP)を結合させたキメラ蛋白質を発現させた筋細胞をクリノローテーション装置で培養し、ミトコンドリアの形態変化を観察する。さらに、ミトコンドリアの断片化には DRP1 (dynamin-related protein 1)のリン酸化が必須である。DRP1 のリン酸化(ミトコンドリア断片化)が ROS 産生を増大することを明らかにする。

(4)次世代シーケンサーによるトランスクリプトーム解析

廃用性筋萎縮筋では、マイクロ RNA (miR-27, miR-206)など Non-coding RNA の発現が増大していることが報告されている(Güller I and Russell APJ Physiol 2010)。しかも、RNA ポリメラーゼの中にも鉄硫黄クラスターが存在することがわかってきた(Lill R Nature 2009)。今回の我々の仮説が正しければ、ミトコンドリアを介して発生した ROS だけでなく、直接無重力ストレスが筋細胞の転写応答を変化させていると考えられる。国際宇宙ステーションで培養し、しかも IGF-1 処理を行った筋細胞の全転写産物を有しているため、それを次世代シーケンサーで解析する。

4. 研究成果

(1)メカノセンシング蛋白質の同定

クリノローテーション装置による模擬無重力環境で培養した筋細胞では、経時的にアコニターゼ活性が低下することと、IGF-1 処理によりその活性がさらに低下することがわかった。2週間宇宙フライトしたラットの骨格筋でアコニターゼ活性が低下していることを報告した論文(Abraham S et al. Proc Soc Exp Biol Med. 1983)と矛盾しない。寝たきりや無重力の刺激に最も弱い酵素(いわゆるメカノセンシング蛋白質)はアコニターゼであることがわかった。アコニターゼは酸化ストレスに感受性の高い 4Fe-4S 立体構造を有しているため、様々な機械的ストレスは酸化ストレスを介し、アコニターゼ活性を阻害していると考えられた。

(2)筋肥大因子 IGF-1 による酸化ストレス増幅作用

IGF-1 は強力な筋肥大因子であり、筋細胞の増殖分化を促す。ところが、無重力環境やクリノローテーション環境で培養した筋細胞に IGF-1 を処理すると、シス-アコニチン酸の蓄積、酸化ストレスの亢進、ATP 産生能の障害などが見られた。つまり、無重力や寝たきりの環境下では、IGF-1 は筋肥大因子としてではなく、筋障害因子として機能してい

ることになる。おそらく、IGF-1 処理により細胞内グルコース濃度が増大し、アコニターゼ活性の低下により障害を受けた TCA サイクルが強制的に回転させられるため、大量の ROS が産生されるものと考えられた。

(3) 寝たきりや無重力によるミトコンドリアの断片化と分解

ミトコンドリア蛋白質を可視化したところ、クリノローションはミトコンドリアの形態変化(断裂)を誘導することがわかった。さらに、IGF-1 添加により、アコニターゼの活性低下とミトコンドリアの断片化が増幅されることもわかった。

当初は、断片化したミトコンドリアが ROS 産生を誘導するものと考えていたが、経時の変化を追うと、驚いたことに ROS 産生がミトコンドリア断片化より先に起こっていることがわかった。ROS 産生がどのように起こっているのかは、本研究では突き止めることができなかったが、次の科研の主要テーマとして現在研究中である。

(4) 次世代シーケンサーによるトランスクリプトーム解析

一遺伝子の読み間違いや欠失を起こした RNA が多数検出された。無重力は筋細胞の転写装置にも大きな影響を与えているのかも知れない。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 32 件)

1. Tonogai I, Takahashi M, Yukata K, Sato R, Nikawa T, Yasui N, Sairyō K., Osteoactivin Attenuates Skeletal Muscle Fibrosis after Distraction Osteogenesis by Promoting Extracellular Matrix Degradation/Remodeling., J Orthop 2015 Mar;24(2):162-169. 査読有 DOI: 10.1097/BPB.000000000000117.
2. Abe T, Hirasaka K, Kohno S, Ochi A, Yamagishi N, Ohno A, Teshima-Kondo S, Nikawa T. Ubiquitin ligase Cbl-b and obesity-induced insulin resistance. Endocr J. 2014 61(6):529-538. 査読有, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24614797>
3. Shiheido H, Aoyama T, Takahashi H, Hanaoka K, Abe T, Nishida E, Chen C, Koga O, Hikida M, Shibagaki Y, Morita A, Nikawa T, Hattori S, Watanabe T, Shimizu, Novel CD3-specific antibody induces immunosuppression via impaired phosphorylation of LAT and PLCγ1 following T-cell stimulation. J. Eur J Immunol. 2014 44(6):1770-1780. 査読有, DOI: 10.1002/eji.201344146.
4. Kawai N, Hirasaka K, Maeda T, Haruna M, Shiota C, Ochi A, Abe T, Kohno S, Ohno A, Teshima-Kondo S, Mari H, Tanaka E, Nikawa T. Prevention of skeletal muscle atrophy in vitro using anti-ubiquitination oligopeptide carried by atelocollagen. Biochim Biophys Acta, 2014, May;1853(5):873-80, 査読有, DOI: 10.1016/j.bbamcr.
5. Murata N, Ito S, Furuya K, Takahara N, Naruse K, Aso H, Kondo M, Sokabe M, Hasegawa Y., Ca²⁺ influx and ATP release mediated by mechanical stretch in human lung fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun. 2014,10;453(1)101-105., DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.09.063., 査読有
6. Hayakawa K, Sakakibara S, Sokabe M, Tatsumi H, Single-molecule imaging and kinetic analysis of cooperative cofilin-actin filament interactions. Proc Natl Acad Sci USA. 2014 111(27):9810-9815. DOI: 10.1073/pnas.1321451111., 査読有
7. Takahara N, Ito S, Furuya K, Naruse K, Aso H, Kondo M, Sokabe M, Hasegawa Y., Real-time Imaging of ATP Release Induced by Mechanical Stretch in Human Airway Smooth Muscle Cells. Am J Respir Cell Mol Biol., 2014 Dec;51(6):772-82. 査読有, DOI: 10.1165/rcmb.2014-0008OC.014.
8. Yasuoka Y, Suzuki Y, Takahashi S, Someya H, Sudou N, Haramoto Y, Cho KW, Asashima M, Sugano S, Taira. Occupancy of tissue-specific cis-regulatory modules by Otx2 and TLE/Groucho for embryonic head specification. M. Nat Commun. 2014 5:4322-4333. 査読有, DOI: 10.1038/ncomms5322.
9. Yamagishi J, Natori A, Tolba ME, Mongan AE, Sugimoto C, Katayama T, Kawashima S, Makalowski W, Maeda R, Eshita Y, Tuda J, Suzuki Y, Interactive Transcriptome Analysis of Malaria Patients and Infecting Plasmodium falciparum. Genome Res. 2014 24(9):1433-1444. 査読有, DOI: 10.1101/gr.158980.113.
10. Kiuchi T, Koga H, Kawamoto M, Shoji K, Sakai H, Arai Y, Ishihara G, Kawaoka S, Sugano S, Shimada T, Suzuki Y, Suzuki MG, Katsuma S, A single female-specific piRNA is the primary determiner of sex in the silkworm. Nature. 2014 509(7502):633-636. 査読有, DOI: 10.1038/nature13315.
11. Ariizumi T, Kishimoto S, Kakami R, Maoka T, Hirakawa H, Suzuki Y, Ozeki Y, Shirasawa K, Bernillon S, Okabe Y, Moing A, Asamizu E, Rothan C, Ohmiya A, Ezura H, Corre, Identification of the carotenoid modifying gene PALE YELLOW PETAL 1 as an essential factor in Xanthophyll

- Esterification and Yellow Flower pigmentation in tomato (*Solanum lycopersicum*). *Plant J.* 2014 79(3):453-465. 査読有, DOI: 10.1111/tpj.12570.
12. Imamachi N, Tani H, Mizutani R, Imamura K, Irie T, Suzuki Y, Akimitsu N., BRIC-seq: a genome-wide approach for determining RNA stability in mammalian cells. *Methods.* 2014 67(1):55-63. 査読有, DOI: 10.1016/j.ymeth.2013.07.014.
 13. Hirasaka K, Maeda T, Ikeda C, Haruna M, Kohno S, Abe T, Ochi A, Mukai R, Oarada M, Eshima-Kondo S, Ohno A, Okumura Y, Terao J, Nikawa T, Isoflavones derived from soy beans prevent MuRF1-mediated muscle atrophy in C2C12 myotubes through SIRT1 activation. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2013 59(4):317-324. 査読有, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24064732>
 14. Gwag T, Park K, Kim E, Son C, Park J, Nikawa T, Choi I, Inhibition of C2C12 myotube atrophy by a novel HSP70 inducer, celastrol, via activation of Akt1 and ERK1/2 pathways. *Arch Biochem Biophys.* 2013 537(1):21-30. 査読有, DOI: 10.1016/j.abb.2013.06.006.
 15. Abe T, Kohno S, Yama T, Ochi A, Suto T, Hirasaka K, Ohno A, Teshima-Kondo S, Okumura Y, Oarada M, Choi I, Mukai R, Terao J, Nikawa T, Soy Glycinin Contains a Functional Inhibitory Sequence against Muscle-Atrophy-Associated Ubiquitin Ligase Cbl-b. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:907565. 査読有, DOI: 10.1155/2013/907565.
 16. Yamagishi N, Teshima-Kondo S, Masuda K, Nishida K, Kuwano Y, Dang DT, Dang LH, Nikawa T, Rokutan K, Chronic inhibition of tumor cell-derived VEGF enhances the malignant phenotype of colorectal cancer cells. *BMC Cancer.* 2013 May 7;13:229. 査読有, DOI: 10.1186/1471-2407-13-229.
 17. Abe T, Hirasaka K, Kagawa S, Kohno S, Ochi A, Utsunomiya K, Sakai A, Ohno A, Teshima-Kondo S, Okumura Y, Oarada M, Maekawa Y, Terao J, Mills EM, Nikawa T, Cbl-b is a critical regulator of macrophage activation associated with obesity-induced insulin resistance in mice. *Diabetes* 2013 62(6):1957-1969. 査読有, DOI: 10.2337/db12-0677.
 18. Oarada M, Miki T, Kohno S, Sakai K, Nikawa T, Yoneyama M, Gono T, Refeeding with a standard diet after a 48-h fast elicits an inflammatory response in the mouse liver. *J Nutr Biochem.* 2013 24(7):1314-1323. 査読有, DOI: 10.1016/j.jnutbio.2012.10.006.
 19. Tanaka M, Sokabe M, Bidirectional modulatory effect of 17 β -estradiol on NMDA receptors via ER α and ER β in the dentate gyrus of juvenile male rats. *Neuropharmacology.* 2013 75:262-273 査読有, DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.07.029.
 20. Toyota M, Furuichi T, Sokabe M, Tatsumi H. Analyses of a gravistimulation-specific Ca²⁺ signature in Arabidopsis using parabolic flights. *Plant Physiol.* 2013 163(2):543-554. 査読有, DOI: 10.1104/pp.113.223313.
 21. Suzuki A, Mimaki S, Yamane Y, Kawase A, Matsushima K, Suzuki M, Goto K, Sugano S, Esumi H, Suzuki Y, Tsuchihara K., Identification and Characterization of Cancer Mutations in Japanese Lung Adenocarcinoma without Sequencing of Normal Tissue Counterparts. *PLoS One.* 2013 8(9),e73484. 査読有, DOI: 10.1371/journal.pone.0073484.
 22. Sato Y, Yoshizato T, Shiraishi Y, Maekawa S, Okuno Y, Kamura T, Shimamura T, Sato-Otsubo A, Nagae G, Suzuki H, Nagata Y, Yoshida K, Kon A, Suzuki Y, Chiba K, Tanaka H, Niida A, Fujimoto A, Tsunoda T, Morikawa T, Maeda D, Kume H, Sugano S, Fukayama M, Aburatani H, Sanada M, Miyano S, Homma Y, Ogawa S. Integrated molecular analysis of clear-cell renal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2013 45:860-867. 査読有, DOI: 10.1038/ng.2699.
 23. Hata K, Takashima R, Amano K, Ono K, Nakanishi M, Yoshida M, Wakabayashi M, Matsuda A, Maeda Y, Suzuki Y, Sugano S, Whitson RH, Nishimura R, Yoneda T., Arid5b facilitates chondrogenesis by recruiting the histone demethylase Phf2 to Sox9-regulated genes. *Nat Commun.* 2013 4:2850-2860. 査読有, DOI: 10.1038/ncomms3850.
 24. Muto T, Sashida G, Oshima M, Wendt GR, Mochizuki-Kashio M, Nagata Y, Sanada M, Miyagi S, Saraya A, Kamio A, Nagae G, Nakaseko C, Yokote K, Shimoda K, Koseki H, Suzuki Y, Sugano S, Aburatani H, Ogawa S, Iwama A. Concurrent loss of Ezh2 and Tet2 cooperates in the pathogenesis of myelodysplastic disorders. *J Exp Med.* 2013 210(12):2627-2639. 査読有, DOI: 10.1084/jem.20131144.
 25. Nishikawa H, Iga M, Yamaguchi J, Saito K, Kataoka H, Suzuki Y, Sugano S, Fujiwara H. Molecular basis of wing coloration in a Batesian mimic butterfly, *Papilio polytes*. *Sci Rep.* 2013 3(3184):1-15. 査読有, DOI: 10.1038/srep03184.
 26. Tolba ME, Kobayashi S, Imada M, Suzuki Y, Sugano S. Giardia lamblia transcriptome analysis using TSS-Seq and RNA-Seq.

- PLoS One. 2013 8(10):e76184. 査読有, DOI: 10.1371/journal.pone.0076184.
27. Utsunomiya K, Owaki K, Okumura Y, Yano M, Oto T, Suzuki E, Tamura S, Abe T, Kohno S, Ohno A, Hirasaka K, Teshima-Kondoh S, Nikawa T. An intracellular fragment of osteoactivin formed by ectodomain shedding translocated to the nucleoplasm and bound to RNA binding proteins. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012 76(12):2225-2229. 査読有 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23221696>
 28. Mukai R, Horikawa H, Fujikura Y, Kawamura T, Nemoto H, Nikawa T, Terao J. Prevention of disuse muscle atrophy by dietary ingestion of 8-prenylnaringenin in denervated mice. *PLoS One.* 2012 7(9):e45048 査読有, DOI: 10.1371/journal.pone.0045048.
 29. Tanaka H, Shimazawa M, Kimura M, Takata M, Tsuruma K, Yamada M, Takahashi H, Hozumi I, Niwa J, Iguchi Y, Nikawa T, Sobue G, Inuzuka T, Hara H. The potential of GPNMB as novel neuroprotective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep.* 2012 2(573)1-17. 査読有, DOI: 10.1038/srep00573.
 30. Nishisho T, Yukata K, Matsui Y, Matsuura T, Higashino K, Suganuma K, Nikawa T, Yasui N. Angiogenesis and myogenesis in mouse tibialis anterior muscles during distraction osteogenesis: VEGF, its receptors, and myogenin genes expression. *J Orthop Res.* 2012 30(11):1767-1773. 査読有, DOI: 10.1002/jor.22136.
 31. Kohno S, Yamashita Y, Abe T, Hirasaka K, Oarada M, Ohno A, Teshima-Kondo S, Higashibata A, Choi I, Mills EM, Okumura Y, Terao J, Nikawa T. Unloading stress disturbs muscle regeneration through perturbed recruitment and function of macrophages. *J Appl Physiol.* 2012 112(10):1773-1782. 査読有, DOI: 10.1152/jappphysiol.00103.2012.
 32. Lago CU, Nowinski SM, Rundhaug JE, Pfeiffer ME, Kiguchi K, Hirasaka K, Yang X, Abramson EM, Bratton SB, Rho O, Colavitti R, Kenaston MA, Nikawa T, Trempus C, Digiovanni J, Fischer SM, Mills EM. Mitochondrial respiratory uncoupling promotes keratinocyte differentiation and blocks skin carcinogenesis. *Oncogene.* 2012 31(44):4725-4731. 査読有, DOI: 10.1038/onc.2011.630.
- [学会発表](計 13 件)
1. Takeshi Nikawa, Marie Haruna, Edward M. Mills, Aki Bando, Tomoki Abe, Ayako Ohno, Inho Choi, Shigetada-Teshima-Kondo, The interaction between uncoupling protein 3 and Hax-1 is regulated by calcium ion in mitochondria. 10th Asian Microgravity Symposium 2014, 2014.10.28、ソウル(韓国)
 2. 二川健、無重力環境での筋蛋白質代謝と栄養、第 61 回日本栄養改善学会学術総会、2014.8.21、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)
 3. Nikawa Takeshi, Haruna Marie, Hirasaka Katsuya, Choi Inho, Maita(Ohno) Ayako, Kondo(Teshima) Shigetada., The role of uncoupling protein 3 regulating calcium ion uptake into mitochondria during sarcopenia., The 40th COSPAR Scientific Assembly, 2014.8.5, モスクワ(ロシア)
 4. 二川健、無重力や加齢による筋萎縮とコピキチンリガーゼ、第 14 回日本抗加齢医学会総会、2014.6.7、大阪国際会議場(大阪府・大阪市)
 5. 二川健、廃用性筋萎縮とサルコペニアの分子メカニズム：筋コピキチンリガーゼの役割、第 55 回日本神経学会学術大会、2014.5.24、福岡国際会議場(福岡県・福岡市)
 6. 二川健、Ubiquitin ligase Cbl-b is a negative regulator for insulin-like growth factor 1 signaling during muscle atrophy caused by unloading、International Symposium on Mechanobiology 2014、2014.5.21、Junko Fukutake Hall, Okayama University(岡山県・岡山市)
 7. 安倍知紀、平坂勝也、越智ありさ、真板綾子、近藤茂忠、二川健、コピキチンリガーゼ Cbl-b は肥満によるインスリン抵抗性発症を抑制する、第 36 回日本分子生物学会年会、2013.12.3、神戸国際会議場(兵庫県・神戸市)
 8. 坂下禎宏、平坂勝也、前田翼、春名真里江、中川真莉奈、河野尚平、安倍知紀、越智ありさ、平野俊介、中川香澄、真板綾子、近藤茂忠、二川健、サルコペニアに対する筋特異的コピキチンリガーゼ MuRF1 の代謝調節機構、第 46 回日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会、2013.11.17、山口県立大学(山口県・山口市)
 9. 越智ありさ、後藤春樹、北畑香菜子、安倍知紀、真板綾子、平坂勝也、近藤茂忠、赤間一仁、二川健、廃用性筋萎縮を防ぐ抗コピキチン化ペプチド Cblin(Cbl-b inhibitor)を含む機能性食材の開発、第 67 回日本栄養・食糧学会大会、2013.5.25、名古屋大学(愛知県・名古屋市)
 10. 池田千佳、平坂勝也、春名真里江、前田翼、越智ありさ、安倍知紀、河野尚平、

山岸直子、近藤茂忠、真板綾子、奥村裕司、二川健、UCP3 と Hax-1 の相互作用によるミトコンドリアへのカルシウムイオン流入の調節機構、第 85 回日本生化学会大会、2012.12.15、福岡国際会議場（福岡県・福岡市）

11. 安倍知紀、平坂勝也、河野尚平、越智ありさ、真板綾子、近藤茂忠、奥村裕司、二川健、Cbl-b is a critical regulator of macrophage activation associated with obesity-induced insulin resistance in mice、第 35 回日本分子生物学会年会、2012.12.12、福岡国際会議場（福岡県・福岡市）
12. 二川健、廃用性筋萎縮のメカニズムから見た加齢性機能低下（サルコペニア）との接点、日本麻酔科学会北海道・東北支部第 2 回学術集会、2012.9.1、札幌コンベンションセンター（北海道・札幌）
13. Takeshi Nikawa, Shohei Kohno, Yui Yamashita, Tomoki Abe, Katsuya Hirasaka, Motoko Oarada, Ayako Ohno, Shigetada Teshima-Kondo, Akira Higashibata, Inho Choi, Edward M. Mills, Junji Terao, and Yuushi Okumura, Unloading stress disturbs muscle regeneration through perturbed recruitment and function of macrophages, The American Society for Bone and Mineral Research(ASBMR) Tropical Meeting, 2012.8.12-17, ルッカ（イタリア）

〔図書〕（計 2 件）

1. Ochi A, Kitahata K, Nikawa T, 生化学学会、生化学、2014、422（367-371）
2. 北畑香菜子、越智ありさ、二川健、薬事日報社、薬事日報、2015、2015（18-19）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：、
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

徳島大学 医学部 医科栄養学科 生体栄養学分野

<http://www.tokushima-u.ac.jp/med/culture/seitaieiyou/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

二川 健（NIKAWA, Takeshi）

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：20263824

(2)研究分担者

曾我部 正博（SOKABE, Masahiro）

名古屋大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：10093428

小林 剛（KOBAYASHI, Takeshi）

名古屋大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：40402565

鈴木 穰（SUZUKI, Yutaka）

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授

研究者番号：40323646