

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：12102

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23116006

研究課題名（和文）代謝シグナルが投射されるゲノム領域の同定と転写環境調節機構の解明

研究課題名（英文）Exploring the mechanisms of metabolic control of gene expression through new approaches of nutrigenomics

研究代表者

矢作 直也（Yahagi, Naoya）

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：60420246

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 58,440,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者らは、エネルギー代謝シグナルの解析のための個体を用いた定量系（in vivo Ad-luc解析法）を確立してきた。さらにゲノム上の全転写因子を網羅する発現ライブラリー（TFEL：Transcription Factor Expression Library）を独自に開発し、それを用いた転写複合体解析法（TFEL scan法）を確立した。これらの独自の手法にもとづき、摂食応答や肥満応答など、個体レベルでのみ解析可能なエネルギー代謝シグナルについて、それらが投射されるゲノム領域を同定を進め、さらにその領域上における転写調節機構の解明を行った。

研究成果の概要（英文）：The principal investigator has established a quantitative system that combines adenovirus-mediated transduction of luciferase reporter gene into the liver with in vivo imaging system (IVIS) technique (in vivo Ad-luc analytical system) to create an intra-organ assay system for the analysis of energy metabolism and metabolic signals. Moreover, we have developed the Transcription Factor Expression Library (TFEL), which covers all known transcription factors encoded by the mouse genome, and created a method for the analysis of transcription complexes using this library (TFEL scan method). We employed these methods to identify the genomic regions acted upon by a range of signals related to energy metabolism and elucidated the mechanisms underlying the metabolic control of gene expression.

研究分野：代謝学、栄養学、分子生物学

キーワード：エネルギー代謝 栄養 ゲノム 転写

1. 研究開始当初の背景

(1) ゲノム上のどこが大事か？

近年、ヒトを含む多くの生物種のゲノム情報が解読され、さらに比較ゲノム学的手法や全ゲノム相関研究(GWAS)などの進歩により、ゲノム上の重要箇所、特に蛋白質をコードしない非コード領域の重要箇所が次々に明らかになってきている。このようなゲノムワイドの情報をベースとして、そこにさらに我々独自の *in vivo* imaging 手法を用いた「*in vivo* Ad-luc プロモーター/エンハンサー解析手法」という「生きたマウスの中で *cis* 配列解析をする新たなアプローチ」を重ねることにより、代謝シグナルが投射されるゲノム領域を高精度に特定できることを我々は実証してきた (*Nat Cell Biol*, 2004; *Nat Med*, 2006, 2007; *JBC*, 2010)。

(2) ゲノムはどのように読まれるか？

次に、「ゲノム上のその箇所」は一体どのように「読まれる」のか？という点が重要であるが、この点についても未解明のことが圧倒的に多い。多くの場合、複数の転写因子や cofactor/mediator などが一塊となった転写因子複合体が形成されて、そこにゲノム上のその箇所に特異的な遺伝子発現制御機能が発揮されているものと想定されている。

我々は、上述の「*in vivo* Ad-luc 解析手法」で特定された機能性領域上で、実際にどのような転写因子複合体が形成され、遺伝子発現制御が行われているのかを効率的に解明していくために、転写因子をゲノムワイドに網羅する発現プラスミドライブラリ TFEL (Transcription Factor Expression Library) を独自に構築し、転写因子複合体の実態解明に取り組んできた。具体的には、Srebf1c 遺伝子上流の重要な機能性 *cis*-element を特定し、そこに LXR/KLF15/RIP140 複合体が形成されて、絶食時の代謝変化に応じた遺伝子発現制御が行われていることを最近、明らかにした。

(3) TFEL (Transcription Factor Expression Library) とは

TFEL (Transcription Factor Expression Library) とは、転写因子複合体解明のための技術基盤として申請者らが数年がかりで独自に開発してきた、転写因子を網羅する発現プラスミドライブラリのことである。理研のマウス完全長 cDNA プロジェクトの成果産物である FANTOM-1/2/3 ライブラリから転写因子ファミリーと予想された 1588 クローンの供給を受け、pcDNA3.1 発現ベクターへ 1 つ 1 つ手作業で載せ換えて、発現プラスミドライブラリを構築した。このライブラリを活用した発現クローニング手法(「TFEL scan」)により、転写因子複合体の構成因子を効率よく同定できるようになった。

2. 研究の目的

上述のような我々独自の方法論を用いて、様々なエネルギー代謝シグナルが投射されるゲノム上の領域をマウス個体の中で特定し、さらにその領域上にどのような転写因子複合体が形成され、実際にどのようなメカニズムで代謝シグナルがそこでの遺伝子発現制御に反映されているのか、その実体を解明することを目指す。おそらく複数の調節機構がカスケードとしてタンデムに連なっている場合もあれば、情報が分岐または統合されたり、全体として複雑なネットワークを形成しているものと予想されるが、ひとつひとつの過程を丹念に明らかにしていく作業の積み重ねが必須であると考えている。また、糖・アミノ酸代謝などの代謝物が転写因子複合体の修飾基の供与体として最も根源的な代謝シグナルの起点となっている可能性についても視野に入れながら、今回の研究領域内での共同研究等も含め、複眼的思考で解明を行っていく。

このようなプロセスを経て、最終的な目標としては、エネルギー貯蔵・消費バランス制御の調節機構の本質を明らかにすることを目指す。

3. 研究の方法

(1) *in vivo* Ad-luc による代謝シグナル投射領域の特定

中性脂肪合成の転写調節カスケードの解明

中性脂肪合成系諸酵素遺伝子の発現調節に重要な役割を担う転写因子 SREBP-1c のさらに上流の転写調節機構解明を進めるため、我々が解明した KLF15 による調節の、さらに上流の制御メカニズムの解明を行う。具体的には KLF15 遺伝子のプロモーター/エンハンサー領域と予測される領域に対して、詳細な *in vivo* Ad-luc 解析を行うことにより、KLF15 遺伝子発現の栄養代謝調節に重要な機能性 *cis*-element を高精度に特定する。

・KLF15 プロモーター/エンハンサー領域のクローニング

KLF15 のプロモーターは数 kb 離れた 2 箇所が知られている。それぞれに上流 1kb 程度の領域をクローニングし、シークエンス確認を行う。

・アデノウイルスベクターへの組み込み

上記領域を pENTR4 ベクター経由で pAd/PL-DEST に luciferase レポーター遺伝子とともに載せ、アデノウイルスに構築する。

・*in vivo* Ad-luc 解析

上記アデノウイルスを経静脈的にマウスに注射し、肝臓にレポーター遺伝子を発現させる。Xenogen 社の *in vivo* imaging system (IVIS) を用いて luciferase 活性を測定し、*cis*-element の機能評価を行う。

糖新生系・アミノ酸代謝系の転写調節カス

ケードの解明

前述の中性脂肪合成系の転写調節機構解析を進めてきた中で、「絶食シグナル」の重要性が改めて認識されてきている。そこで、「絶食シグナル」の影響の及ぶ範囲全般に解析対象を広げ、脂質合成系だけでなく、糖新生系やアミノ酸代謝系にも範囲を広げて、中性脂肪合成系同様の *in vivo* Ad-luc 解析を行う。

(2) TFEL scan による転写因子複合体解明

中性脂肪合成系諸酵素遺伝子の発現調節に重要な役割を担う転写因子 SREBP-1c のさらに上流の転写調節機構を解明するため、既に我々が明らかにしてきた LXR/KLF15/RIP140 複合体について、メチル化やアセチル化などの修飾やそれを介した調節系についても検討を加える。

(3) 転写因子複合体の分子修飾の探索

上記により解明された転写因子複合体について、さらに分子修飾の探索を行い、SAM、ATP、NAD⁺のような hub metabolites (生命分子)との関わりの解明を進める。

4. 研究成果

(1) *in vivo* Ad-luc による代謝シグナル投射領域の特定

中性脂肪合成の転写調節カスケードの解明

KLF15 遺伝子のプロモーター/エンハンサー領域と予測される領域に対して、詳細な *in vivo* Ad-luc 解析を行った結果、KLF15 遺伝子発現の栄養代謝調節に重要な機能性 cis-element を高精度に特定することが出来た。

糖新生系・アミノ酸代謝系の転写調節カスケードの解明

糖新生系酵素の遺伝子発現調節機構の代謝シグナル投射領域の解析を行い、KLF15 の結合部位を特定することができた。

(2) TFEL scan による転写因子複合体解明

TFEL scan 法により、KLF15 遺伝子上流の代謝シグナル投射領域に対する転写因子複合体の解析を行った結果、いくつかの転写因子からなる、新たな転写複合体を同定することができた。

(3) 転写因子複合体の分子修飾の探索

上述の転写複合体の構成因子に対して、質量分析器による分子修飾の探索を行った結果、未知のリン酸化やアセチル化などのアミノ酸残基修飾箇所を発見することができた。

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14件)

Shikama A, Shinozaki H, Takeuchi Y, Matsuzaka T, Aita Y, Murayama T, Sawada Y, Piao X, Toya N, Oya Y, Takarada A, Masuda Y, Nishi M, Kubota M, Izumida Y, Nakagawa Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yagyu H, Kawakami Y, Yamada N, Shimano H, Yahagi N: Identification of human ELOVL5 enhancer regions controlled by SREBP. *Biochem Biophys Res Commun.* 465:857-63, 2015. 査読有り

Kuba M, Matsuzaka T, Matsumori R, Saito R, Kaga N, Taka H, Ikehata K, Okada N, Kikuchi T, Ohno H, Han SI, Takeuchi Y, Kobayashi K, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Yahagi N, Arakawa Y, Fujimura T, Nakagawa Y, Yamada N, Shimano H: Absence of Elovl6 attenuates steatohepatitis but promotes gallstone formation in a lithogenic diet-fed Ldlr(-/-) mouse model. *Sci Rep.* 5:17604, 2015. 査読有り

Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Nakazeki F, Ide Y, Koyama S, Sowa N, Yahagi N, Shimano H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K: MicroRNA-33b knock-in mice for an intron of sterol regulatory element-binding factor 1 (Srebf1) exhibit reduced HDL-C *in vivo*. *Sci Rep.* 4:5312, 2014. 査読有り

Nakagawa Y, Satoh A, Yabe S, Furusawa M, Tokushige N, Tezuka H, Mikami M, Iwata W, Shingyouchi A, Matsuzaka T, Kiwata S, Fujimoto Y, Shimizu H, Danno H, Yamamoto T, Ishii K, Karasawa T, Takeuchi Y, Iwasaki H, Shimada M, Kawakami Y, Urayama O, Sone H, Takekoshi K, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Yahagi N, Suzuki H, Yamada N, Shimano H: Hepatic CREB3L3 controls whole-body energy homeostasis and improves obesity and diabetes. *Endocrinology* 155:4706-19, 2014. 査読有り

Fujimoto Y, Nakagawa Y, Satoh A, Okuda K, Shingyouchi A, Naka A, Matsuzaka T, Iwasaki H, Kobayashi K, Yahagi N, Shimada M, Yatoh S, Suzuki H, Yogosawa S, Izumi T, Sone H, Urayama O, Yamada N, Shimano H: TFE3 controls lipid metabolism in adipose tissue of male mice by suppressing lipolysis and thermogenesis.

Endocrinology 154:3577-88, 2013. 査読有り

Naka A, Iida KT, Nakagawa Y, Iwasaki H, Takeuchi Y, Satoh A, Matsuzaka T, Ishii KA, Kobayashi K, Yatoh S, Shimada M, Yahagi N, Suzuki H, Sone H, Yamada N, Shimano H. TFE3 inhibits myoblast differentiation in C2C12 cells via down-regulating gene expression of myogenin. Biochem Biophys Res Commun. 430:664-9, 2013. 査読有り

Horie T, Nishino T, Baba O, Kuwabara Y, Nakao T, Nishiga M, Usami S, Izuhara M, Sowa N, Yahagi N, Shimano H, Matsumura S, Inoue K, Marusawa H, Nakamura T, Hasegawa K, Kume N, Yokode M, Kita T, Kimura T, Ono K: MicroRNA-33 regulates sterol regulatory element-binding protein 1 expression in mice. Nat Commun. 4:2883, 2013. 査読有り

Izumida Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Nishi M, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Kubota M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Iizuka Y, Itaka K, Kataoka K, Shioda S, Nijima A, Yamada T, Katagiri H, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T, Shimano H: Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization. Nat Commun. 4:2316, 2013. 査読有り

Iwasaki H, Naka A, Iida KT, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Ishii KA, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Yahagi N, Sone H, Suzuki H, Yamada N, Shimano H. TFE3 regulates muscle metabolic gene expression, increases glycogen stores, and enhances insulin sensitivity in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 302:E896-902, 2012. 査読有り

Fujimoto Y, Nakagawa Y, Shingyouchi A, Tokushige N, Nakanishi N, Satoh A, Matsuzaka T, Ishii KA, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yahagi N, Urayama O, Yamada N, Shimano H. Dicer has a crucial role in the early stage of adipocyte differentiation, but not in lipid synthesis, in 3T3-L1 cells. Biochem Biophys Res Commun. 420:931-6, 2012. 査読有り

Matsuzaka T, Atsumi A, Matsumori R, Nie T, Shinozaki H, Suzuki-Kemuriyama N, Kuba M, Nakagawa Y, Ishii K, Shimada M, Kobayashi K, Yatoh S, Takahashi A, Takekoshi K, Sone H, Yahagi N, Suzuki H,

Murata S, Nakamuta M, Yamada N, Shimano H. Elov16 promotes nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 56:2199-208, 2012. 査読有り

Amemiya-Kudo M, Oka J, Takeuchi Y, Okazaki H, Yamamoto T, Yahagi N, Matsuzaka K, Okazaki S, Osuga J, Yamada N, Murase T, Shimano H: Suppression of the pancreatic duodenal homeodomain transcription factor-1 (Pdx-1) promoter by sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c). J Biol Chem 286:27902-14, 2011. 査読有り

Kumadaki S, Karasawa T, Matsuzaka T, Ema M, Nakagawa Y, Nakakuki M, Saito R, Yahagi N, Iwasaki H, Sone H, Takekoshi K, Yatoh S, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki H, Takahashi S, Yamada N, Shimano H: Inhibition of ubiquitin ligase F-box and WD repeat domain-containing 7 (Fbw7) causes hepatosteatosis through Kruppel-like factor 5 (KLF5)/peroxisome proliferator-activated receptor 2 (PPAR 2) pathway but not SREBP-1c protein in mice. J Biol Chem 286:40835-46, 2011. 査読有り

Karasawa T, Takahashi A, Saito R, Sekiya M, Igarashi M, Iwasaki H, Miyahara S, Koyasu S, Nakagawa Y, Ishii K, Matsuzaka T, Kobayashi K, Yahagi N, Takekoshi K, Sone H, Yatoh S, Suzuki H, Yamada N, Shimano H: Sterol regulatory element-binding protein-1 determines plasma remnant lipoproteins and accelerates atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 31:1788-95, 2011. 査読有り

〔学会発表〕(計 26 件)

矢作直也、武内謙憲、西真貴子、志鎌明人、戸谷直樹、沢田義一、村山友樹、和田巨弘、李恩旭、朴賢英、會田雄一、大屋友華里、古賀俊介、宝田亜矢子、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦：摂食・絶食サイクルの転写調節機構
BMB2015(第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学会大会合同大会)(2015 年 12 月 1~4 日、神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市))

升田紫、矢作直也、武内謙憲、沢田義一、朴賢英、會田雄一、戸谷直樹、大屋友華里、志鎌明人、西真貴子、久保田みどり、泉田欣彦、飯塚陽子、位高啓史、片岡一則、山田信博、島野仁、門脇孝：多価不飽和脂肪酸(PUFA)

による SREBP-1 特異的な抑制機序の解明
第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2015 年 5 月 21 ~ 24 日、海峡メッセ下関(山口県下関市))

西真貴子、矢作直也、武内謙憲、志鎌明人、戸谷直樹、大屋友華里、朴賢英、會田雄一、沢田義一、松坂賢、中川嘉、升田紫、泉田欣彦、飯塚陽子、山田信博、門脇孝、島野仁：脂肪組織における in vivo Ad-luc 法による fatty acid synthase のプロモーター解析
第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2015 年 5 月 21 ~ 24 日、海峡メッセ下関(山口県下関市))

矢作直也：ランチョンセミナー-LS08：セルフケアと健康寿命 2015：「糖尿病診断アクセス革命」から「検体測定室」の誕生へ
日本薬学会第 135 年会 (2015 年 3 月 25 ~ 28 日、神戸学院大学(兵庫県神戸市))

戸谷直樹、矢作直也、武内謙憲、西真貴子、沢田義一、朴賢英、會田雄一、大屋友華里、志鎌明人、松坂賢、中川嘉、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦、門脇孝、山田信博、島野仁：Leptin 遺伝子発現調節機構の in vivo Ad-luc 解析
第 37 回日本分子生物学会年会 (2014 年 11 月 25 ~ 27 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市))

大屋友華里、矢作直也、武内謙憲、西真貴子、志鎌明人、戸谷直樹、沢田義一、朴賢英、會田雄一、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦、山本隆史、松坂賢、中川嘉、位高啓史、片岡一則、永井良三、山田信博、門脇孝、島野仁：SPINACH 蛍光 RNA アプタマーを用いたノックダウン効率の簡易測定法の開発
第 37 回日本分子生物学会年会 (2014 年 11 月 25 ~ 27 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市))

煙山紀子、松坂賢、中川嘉、矢作直也、山田信博、島野仁：NASH の発症に対する EPA、DHA の効果の比較検討
第 35 回日本肥満学会 (2014 年 10 月 24 ~ 25 日、フェニックスシーガイアリゾート コンベンションセンター(宮崎県宮崎市))

堀江貴裕、桑原康秀、馬場理、西野共達、中尾哲史、西賀雅隆、宇佐美俊輔、出原正康、矢作直也、島野仁、横出正之、北徹、木村剛、尾 亘：マイクロ RNA-33 による脂質代謝制御機構の解明
第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2014 年 7 月 10 ~ 11 日、京王プラザホテル(東京都新宿区))

志鎌明人、矢作直也、武内謙憲、西真貴子、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦、松坂賢、

中川嘉、矢藤繁、鈴木浩明、山田信博、島野仁：摂食による Malic enzyme 1 遺伝子の転写調節機構の in vivo Ad-luc と TFEL scan 解析
第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2014 年 7 月 10 ~ 11 日、京王プラザホテル(東京都新宿区))

矢作直也：ランチョンセミナー：n-3 系脂肪酸による脂質異常症治療 ~SREBP-1 特異的な抑制メカニズム~
第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2014 年 7 月 10 ~ 11 日、京王プラザホテル(東京都新宿区))

矢作直也、島野仁：異所性脂肪の概念と臨床展開 - 肝臓 -
第 87 回日本内分泌学会学術総会 (2014 年 4 月 24 ~ 26 日、福岡国際会議場(福岡県福岡市))

泉田欣彦、矢作直也、武内謙憲、山田哲也、西真貴子、升田紫、久保田みどり、位高啓史、片岡一則、片桐秀樹、島野仁、門脇孝：飢餓において神経が肝貯蔵グリコーゲン減少を感知して脂肪酸系エネルギー利用を促す
第 51 回日本臨床分子医学会学術集会 (2014 年 4 月 11 ~ 12 日、東京国際フォーラム(東京都千代田区))

矢作直也：New approaches of nutrigenomics：in vivo Ad-luc and TFEL scan
International Symposium on Transcription and Metabolism (2013 年 11 月 11 日 ~ 13 日、淡路夢舞台国際会議場(兵庫県淡路市))

矢作直也：シンポジウム 3(地域から守る糖尿病患者)糖尿病診断アクセス革命について
第 13 回日本糖尿病情報学会年次学術集会 (2013 年 8 月 23 ~ 24 日、徳島県郷土文化会館(徳島県徳島市))

矢作直也：ワークショップ 1(高 TG 血症と動脈硬化)転写複合体解析から動脈硬化治療戦略へ
第 45 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 (2013 年 7 月 18 ~ 19 日、京王プラザホテル(東京都新宿区))

志鎌明人、矢作直也、武内謙憲、西真貴子、宝田亜矢子、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦、松坂賢、中川嘉、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、鈴木浩明、山田信博、門脇孝、島野仁：apoE 遺伝子プロモーターの TFEL scan 解析
第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2013 年 5 月 16 ~ 18 日、ホテル日航熊本(熊本県熊本市))

武内謙憲、矢作直也、西真貴子、志鎌明人、宝田亜矢子、升田紫、久保田みどり、泉田欣

彦、山本隆史、石井清朗、松坂賢、中川嘉、位高啓史、片岡一則、永井良三、山田信博、門脇孝、島野仁：KLF15の新機能-糖代謝と脂質代謝の新たな接点-

第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2013 年 5 月 16 ~ 18 日、ホテル日航熊本(熊本県熊本市))

矢作直也：ニュートリゲノミクスの新手法による糖・脂質代謝の統合的制御ネットワークの解明

第 24 回分子糖尿病学シンポジウム(2012 年 12 月 8 日、品川インターシティー(東京都品川区))

矢作直也：New approaches of nutrigenomics：in vivo Ad-luc and TFEL scan

The 3rd Leading Graduate Schools International Conference(2012 年 10 月 30 日 ~ 11 月 2 日、つくば国際会議場(茨城県つくば市))

升田紫、矢作直也、武内謙憲、西真貴子、久保田みどり、泉田欣彦、飯塚陽子、位高啓史、片岡一則、山田信博、島野仁、門脇孝：多価不飽和脂肪酸 (PUFA) による SREBP-1 特異的な抑制機序の解明

第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2012 年 5 月 17 ~ 19 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市))

21 武内謙憲、矢作直也、西真貴子、宝田亜矢子、升田紫、久保田みどり、泉田欣彦、山本隆史、石井

清朗、松坂賢、中川嘉、位高啓史、片岡一則、永井良三、山田信博、門脇孝、島野仁：肝臓の脂質合成系における KLF15 の関与

第 34 回日本分子生物学会年会(2011 年 12 月 15 日 ~ 16 日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市))

22 矢作直也：肥満・メタボリックシンドロームの病態解明のための中性脂肪合成系の転写調節機構の研究

第 26 回日本糖尿病合併症学会 (招待講演) (2011 年 10 月 15 日、大宮ソニックシティ(埼玉県大宮市))

23 泉田欣彦、矢作直也、武内謙憲、山田哲也、西真貴子、升田紫、久保田みどり、熊谷真義、太田啓介、高梨幹生、高瀬暁、五十嵐正樹、関谷元博、飯塚陽子、大橋健、大須賀淳一、影山晴秋、塩田清二、位高啓史、片岡一則、新島旭、片桐秀樹、岡芳知、山田信博、島野仁、門脇孝：飢餓における自律神経を介した肝・脂肪代謝制御の解明

第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(2011 年 05 月 19 日 ~ 21 日、さっぽろ芸術文化の館(北海道札幌市))

24 久保田みどり、矢作直也、武内謙憲、松坂賢、中川嘉、西真貴子、泉田欣彦、飯塚陽子、大橋健、山田信博、島野仁、門脇孝：脂肪細胞のインスリン抵抗性における p21 WAF1/CIP1 の関与の分子機構

第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(2011 年 05 月 19 日 ~ 21 日、さっぽろ芸術文化の館(北海道札幌市))

25 西真貴子、矢作直也、武内謙憲、泉田欣彦、宝田亜矢子、松坂賢、中川嘉、久保田みどり、升田紫、熊谷真義、太田啓介、高梨幹生、高瀬暁、五十嵐正樹、関谷元博、山本隆史、飯塚陽子、大橋健、大須賀淳一、後藤田貴也、山田信博、島野仁、門脇孝：脂肪組織におけるアデノウィルスを用いた in vivo プロモーター(in vivo Ad-luc)解析手法による FAS(fatty acid synthase)のプロモーター解析

第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(2011 年 5 月 19 日 ~ 21 日、さっぽろ芸術文化の館(北海道札幌市))

26 升田紫、矢作直也、太田啓介、熊谷真義、宝田亜矢子、武内謙憲、西真貴子、久保田みどり、高梨幹生、高瀬暁、泉田欣彦、飯塚陽子、門脇孝：指先採血で測定可能な HbA1c 測定機器を用いた、糖尿病早期発見の取り組み

第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会(2011 年 5 月 19 日 ~ 21 日、さっぽろ芸術文化の館(北海道札幌市))

〔図書〕(計 1 件)

矢作直也：筑波大学附属病院とクックパッドのおいしく治す糖尿病食
講談社、2013 (200 ページ)

〔その他〕

ホームページ

<http://metab.umin.ne.jp/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

矢作直也 (YAHAGI, Naoya)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：60420246