

令和 3 年 8 月 10 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H02179

研究課題名(和文) リソソーム/ミトコンドリア相互作用破綻による脂肪組織肥満病態の解明と制御法の開発

研究課題名(英文) Dysregulation of lysosome/mitochondrial interaction in obese adipose tissue

研究代表者

樋上 賀一 (Higami, Yoshikazu)

東京理科大学・薬学部生命創薬科学科・教授

研究者番号：90253640

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、遺伝性パーキンソン病の発症やミトファジーに関わるPARKINやPINK1、これらタンパク質と相互作用するPARISが白色脂肪組織(WAT)においても高発現することを見出した。また、PARISはミトコンドリア生合成の主要な転写補助因子であるPgc-1 発現を負に制御すると言われている。我々はその発現が肥満症WATで増加し、健康長寿に関連するカロリー制限により減少すること、PARIS過剰発現脂肪細胞ではミトコンドリア生合成が低下し、ミトコンドリアが核周囲に集積することを示した。それゆえ、PARISはWATにおけるミトコンドリア生合成とミトファジーのバランス調節因子であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満症やそれにともなって発症する生活習慣病の発症予防は、超高齢化社会を迎える本邦においてはもっとも重要かつ喫緊の課題である。我々の研究成果はミトコンドリアの質の改善を介する脂肪組織の質の向上、ひいては肥満症における代謝改善、生活習慣病の予防、さらに心筋梗塞や脳血管障害の予防に通ずる、貴重な研究成果であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Both PARKIN and PINK1, which are involved in the onset of hereditary Parkinson's disease via mitophagy defect, interact with and PARIS. We found that these proteins highly expressed in white adipose tissue (WAT). It has also been reported that PARIS binds to the Pgc-1 promoter, which is a major transcriptional cofactor involved in mitochondrial biosynthesis, negatively regulates its expression. We have shown that the expression of PARIS is increased in obese WAT, decreased by caloric restriction showing antiaging and longevity effects. Moreover, mitochondrial biosynthesis was reduced in PARIS overexpressing adipocytes. Therefore, our observation suggested that PARIS might be a balance regulator between mitochondrial biosynthesis and clearance in WAT.

研究分野：分子病理・代謝学

キーワード：肥満症 カロリー制限 脂肪組織 ミトコンドリア生合成 ミトファジー PARIS

1. 研究開始当初の背景

近年、我が国では肥満者数が急増していることから、特に内臓脂肪肥満と糖尿病、高血圧、脂質異常症を合併し、重篤な心血管疾患の発症原因となるメタボリック症候群の予防対策が必要とされている。肥満症患者の白色脂肪組織 (WAT) では、トリグリセリドの蓄積により肥大化した脂肪細胞が多く見られる。肥満症では、この肥大化に伴いアディポカインバランスの破綻が生じ、これが動脈硬化等の各種病態の発症を惹起する。このように、WAT および脂肪細胞の質的变化は肥満症病態の発症に大きく寄与する。

ミトコンドリアは好氣的なエネルギー代謝において中心的な役割を担う細胞内小器官である。一般にミトコンドリアの量と機能は、ミトコンドリアバイオジェネシスとミトコンドリアオートファジー(マイトファジー) によって制御されている。これらの破綻はミトコンドリア機能障害ひいては細胞そのものの代謝異常へとつながる。前者の主要な正の調節因子として、ミトコンドリア関連遺伝子の発現を誘導する転写補助因子である PGC-1 (PPAR gamma coactivator 1 alpha) がある。後者は、隔離膜により包み込まれた内容をリソソームと融合することで分解するオートファジーにより、ミトコンドリアをクリアランスする機構である。マイトファジーの制御因子として PINK1 (PTEN-induced kinase 1) や Parkin が知られている。

神経細胞において、PARIS (Parkin interacting substrate) / ZNF746 は、Parkin と相互作用するタンパク質として同定された。一方で、PARIS は Pgc-1 プロモーターに結合し、その発現を抑制する転写抑制因子でもある。実際、Parkin の変異は PARIS の蓄積をもたらし、結果的に Pgc-1 発現抑制によるミトコンドリアバイオジェネシスの低下を引き起こす。このことから、PARIS はミトコンドリアバイオジェネシスとマイトファジーの両者に関連する因子、すなわち両者のバランスを調整する因子と考えられる。

2. 研究の目的

一般に、肥満症 WAT ではミトコンドリア機能が低下していると報告されている。このメカニズムとして、ミトコンドリアバイオジェネシスの低下をはじめとする制御機構の破綻が示唆されているものの、それを立証する報告は少ない。本研究では、肥満症マウスの WAT におけるミトコンドリアバイオジェネシスの変化とともに、主要な調節因子である PGC-1 とその上流因子である PARIS の関係性を解析することで、肥満に伴うミトコンドリア制御機構の破綻のメカニズムの解明を目指した。

3. 研究の方法

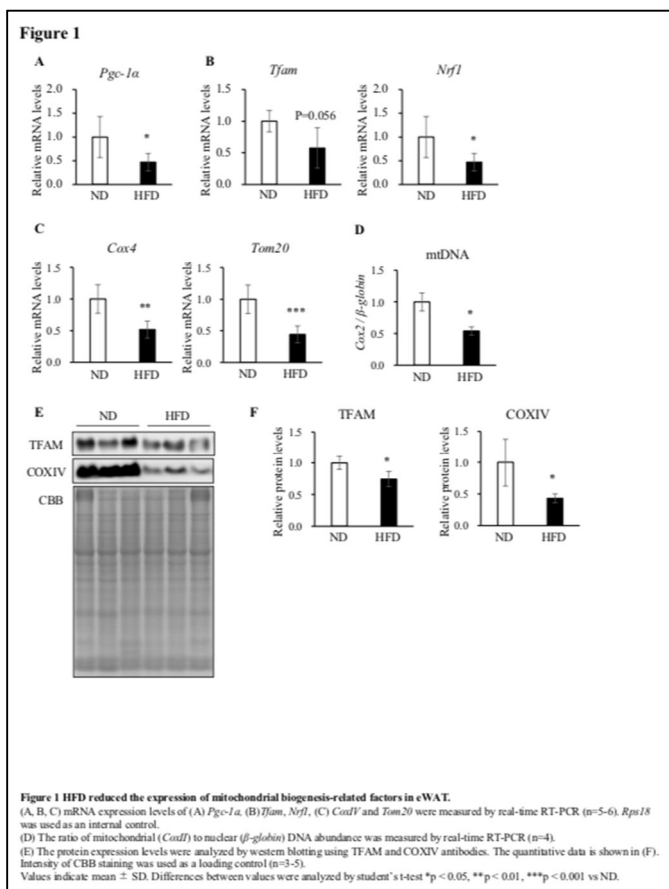
(1) マウスを 14 週齢から通常食摂餌 (ND) 群と高脂肪食摂餌 (HFD) 群に分け飼育し、8 週間後の 22 週齢で安楽死させ、精巣周囲 WAT (eWAT) を摘出し、各種解析に用いた。

(2) レトロウイルスベクターを用いて、以下のタンパク質を過剰に発現できる 3T3L1 脂肪前駆細胞を作製し、各種解析に用いた。

- ✓ PARIS を過剰発現 (OE) させた 3T3L1 脂肪前駆細胞
- ✓ mRFP-GFP-LC3 を発現する 3T3L1 脂肪前駆細胞
- ✓ mt-GFP を発現する 3T3L1 脂肪前駆細胞

(3) 各種解析項目

- ✓ Western blotting による各種タンパク質発現の定量
- ✓ Real-time PCR 法による mtDNA 量の定量
- ✓ Real-time RT-PCR 法による各種 mRNA 量の定量
- ✓ 共焦点レーザー顕微鏡を用いたオートファジーフラックスおよびミトコンドリアの解析
- ✓ 透過電子顕微鏡を用いた解析



4. 研究成果

(1) 高脂肪食肥満モデルマウスの WAT におけるミトコンドリアバイオジェネシス解析

HFD 摂餌による eWAT におけるミトコンドリアバイオジェネシスを評価するため、Pgc-1 の mRNA 発現量を解析したところ、HFD 群で有意に減少していた。これと相関して、PGC1 の下流であるミトコンドリア DNA (mtDNA) 量、その複製や転写に関わる TFAM (Mitochondrial transcription factor A)、呼吸鎖複合体 IV を構成する COXIV (Cytochrome c oxidase polypeptide IV) の mRNA とタンパク質発現量ともに HFD 群において有意に減少した (Figure 1)。

(2) 高脂肪食肥満モデルマウスの WAT における PARIS、PINK1、Parkin 発現解析

PARIS の mRNA 及びタンパク質発現の HFD に伴う変化を解析した。それに先立ち、PARIS の全身の組織における発現を確認したところ、既に報告のある神経系に加え、WAT において顕著に発現していた。加えて、PARIS と相互作用する Parkin とその活性に関与する PINK1 のタンパク質発現量も WAT において顕著であった (Figure 2)。

PARIS のタンパク質量は HFD 群の WAT において有意に増加した。また、PINK1、Parkin のタンパク質量も同様に増加した。さらに個体ごとの PINK1 / PARIS および Parkin / PARIS のタンパク質量の間には有意な相関性が見られた。その一方で、PARIS、PINK1、Parkin の mRNA 発現は HFD 群で有意に増加せず、これらの相関性も確認されなかった (Figure 3)。

(3) 3T3L1 PARIS OE 細胞のミトコンドリアバイオジェネシス解析

上記の結果から、PARIS と肥満時の PGC1 およびミトコンドリアバイオジェネシスの低下との関連に着目した。これを検証するため、PARIS を過剰発現 (OE) させた 3T3L1 脂肪前駆細胞を解析し、過剰発現した PARIS が核に局在していることを確認した (Figure 4A,B)。続いて、PARIS OE 細胞における Pgc-1 の mRNA 発現量とそのプロモーター活性、および PGC1 の下流である mtDNA 量や Tfam 発現量を解析したところ、これらはいずれも有意に減少した (Figure 4C-F)。しかし、前述の COXIV に加え、ミ

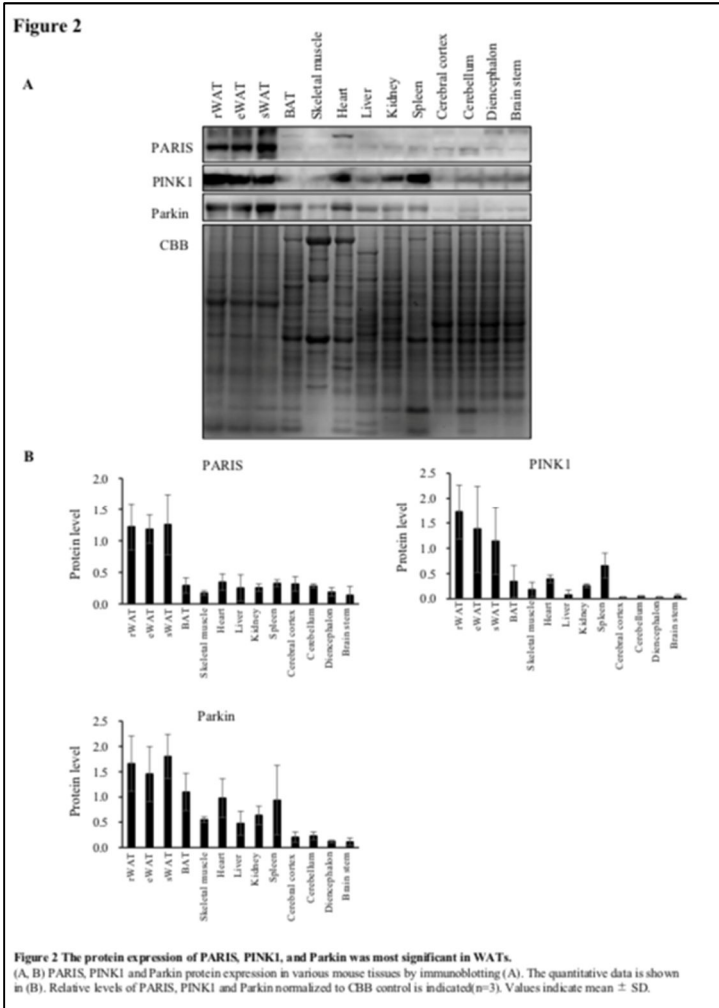


Figure 2 The protein expression of PARIS, PINK1, and Parkin was most significant in WATs. (A, B) PARIS, PINK1 and Parkin protein expression in various mouse tissues by immunoblotting (A). The quantitative data is shown in (B). Relative levels of PARIS, PINK1 and Parkin normalized to CBB control is indicated (n=3). Values indicate mean \pm SD.

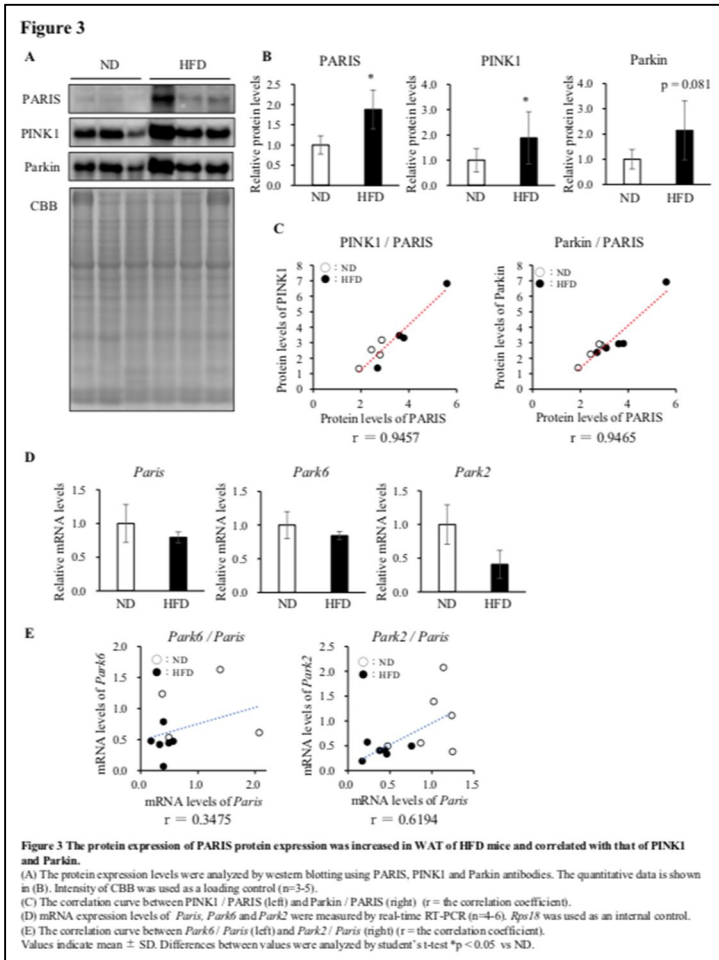


Figure 3 The protein expression of PARIS protein expression was increased in WAT of HFD mice and correlated with that of PINK1 and Parkin. (A) The protein expression levels were analyzed by western blotting using PARIS, PINK1 and Parkin antibodies. The quantitative data is shown in (B). Intensity of CBB was used as a loading control (n=3-5). (C) The correlation curve between PINK1 / PARIS (left) and Parkin / PARIS (right) (r = the correlation coefficient). (D) mRNA expression levels of *Paris*, *Park6* and *Park2* were measured by real-time RT-PCR (n=4-6). *Rpl18* was used as an internal control. (E) The correlation curve between *Park6* / *Paris* (left) and *Park2* / *Paris* (right) (r = the correlation coefficient). Values indicate mean \pm SD. Differences between values were analyzed by student's t-test *p < 0.05 vs ND.

トコンドリア外膜タンパク質である VDAC1 (Voltage-dependent anion-selective channel 1) のタンパク質発現量は、PARIS OE 細胞においてむしろ増加傾向であった (Figure 4G,H)。これらの結果は、PARIS 過剰発現がミトコンドリアバイオジェネシスを低下させるにも関わらず、ミトコンドリアタンパク質を蓄積させることを示唆する。

(4) 3T3L1 PARIS OE 細胞のオートファジーフラックス解析

前項を踏まえ、PARIS OE 細胞においてミトコンドリアのクリアランス機構であるオートファジーに異常が生じていると考え、オートファジーフラックスを解析した。まず、オートファジー評価マーカーである LC3-II と SQSTM1 のタンパク質量、オートファジー促進剤であるラパマイシンおよびオートファジー阻害剤であるバフィロマイシンに対する影響を、PARIS OE 細胞にて検討したが、これらに変化はみられなかった (Figure 5A-C)。次に、蛍光色の変化でオートファジーフラックスを評価することができる mRFP-GFP-LC3 を発現させて解析したところ、蛍光色の変化の程度に違いはなかったが、PARIS OE 細胞ではそのシグナルが核周辺で局所的に観察された (Figure 5D)。さらに、ミトコンドリアを緑色蛍光でラベル可能な mt-GFP を発現させたところ、PARIS OE 細胞ではミトコンドリアを示す緑色蛍光が核周辺に集積した (Figure 6A)。また、PARIS OE 細胞では PINK1 の発現量に変化がなかったものの mt-GFP と PINK1 との merge が核周辺で観察された (Figure 6B-D)。加えて、透過電子顕微鏡によりミトコンドリア形態を観察したところ、PARIS OE 細胞において、異常形態を示す大型のミトコンドリアが多く観察された。

肥満症マウスの WAT において、Pgc-1 の発現低下をはじめとしたミトコンドリアバイオジェネシスの低下が観察さ

Figure 4

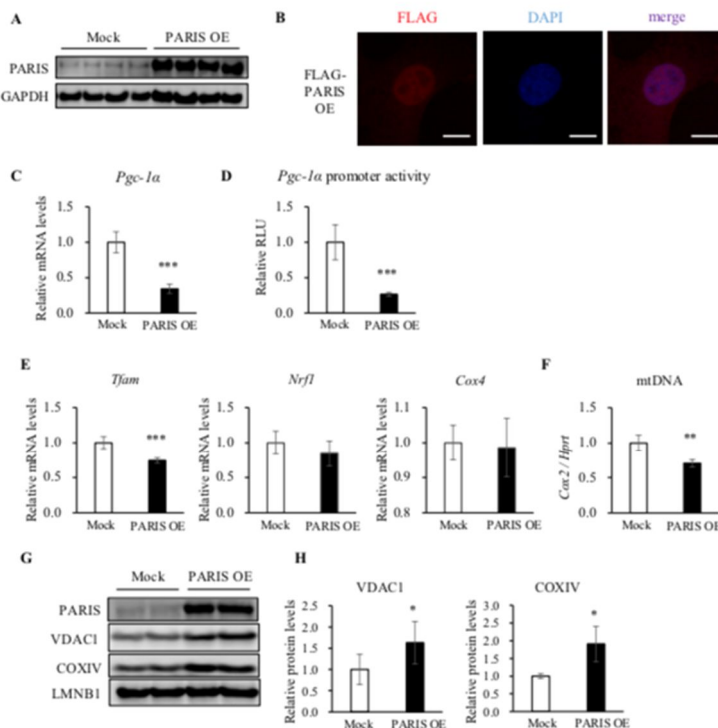


Figure 4 Mitochondrial biogenesis was reduced but mitochondrial proteins were increased in PARIS OE cells (A) PARIS overexpression was confirmed by immunoblotting. GAPDH was used as a loading control (n=4). (B) Immunostaining of FLAG (red) and DAPI (blue) in 3T3-L1 FLAG-PARIS OE cells using a confocal microscopy. Scale bar = 10 μ m. (C) mRNA expression levels of *Tjam*, *Nr1f1* and *Cox4* were measured by real-time RT-PCR (n=4). *Rps18* was used as an internal control. (D) The promoter region of *Pgc-1a* (-2533 ~ +78)-fused luciferase were transfected into PARIS OE cells and analyzed (n=4). RLU was calculated as shown in the materials and methods section. (E) mRNA expression levels of *Tjam*, *Nr1f1* and *Cox4* were measured by real-time RT-PCR (n=4). *Rps18* was used as an internal control. (F) The ratio of mitochondrial (*Cox2*) to nuclear (*Hprt*) DNA abundance was measured by real-time RT-PCR (n=4). (G) Total extracted proteins analyzed by western blotting using VDAC1, COXIV and LMNB1 antibodies. The quantitative data is shown in (H). Intensity of LMNB1 was used as a loading control (n=3-5). Values indicate mean \pm SD. Differences between values were analyzed by student's t-test *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001 vs ND.

Figure 5

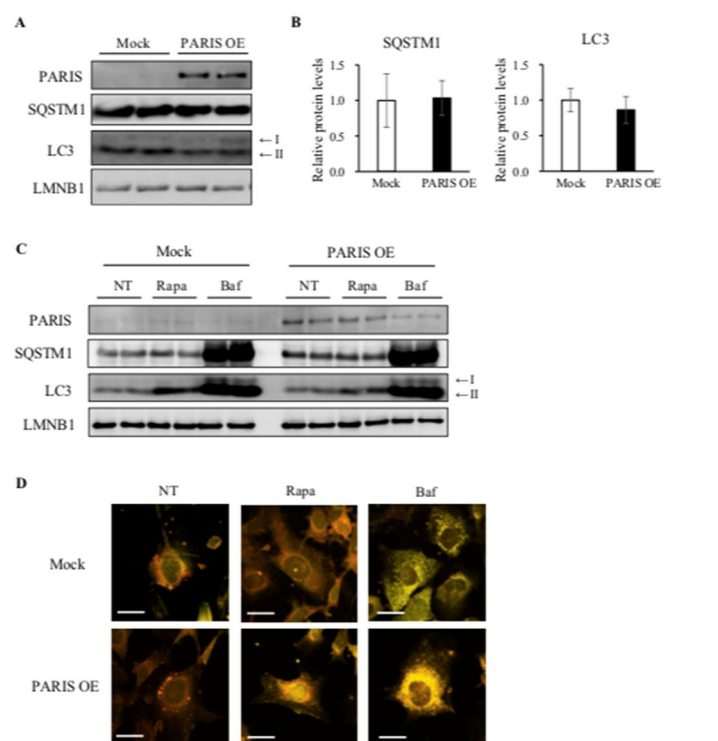
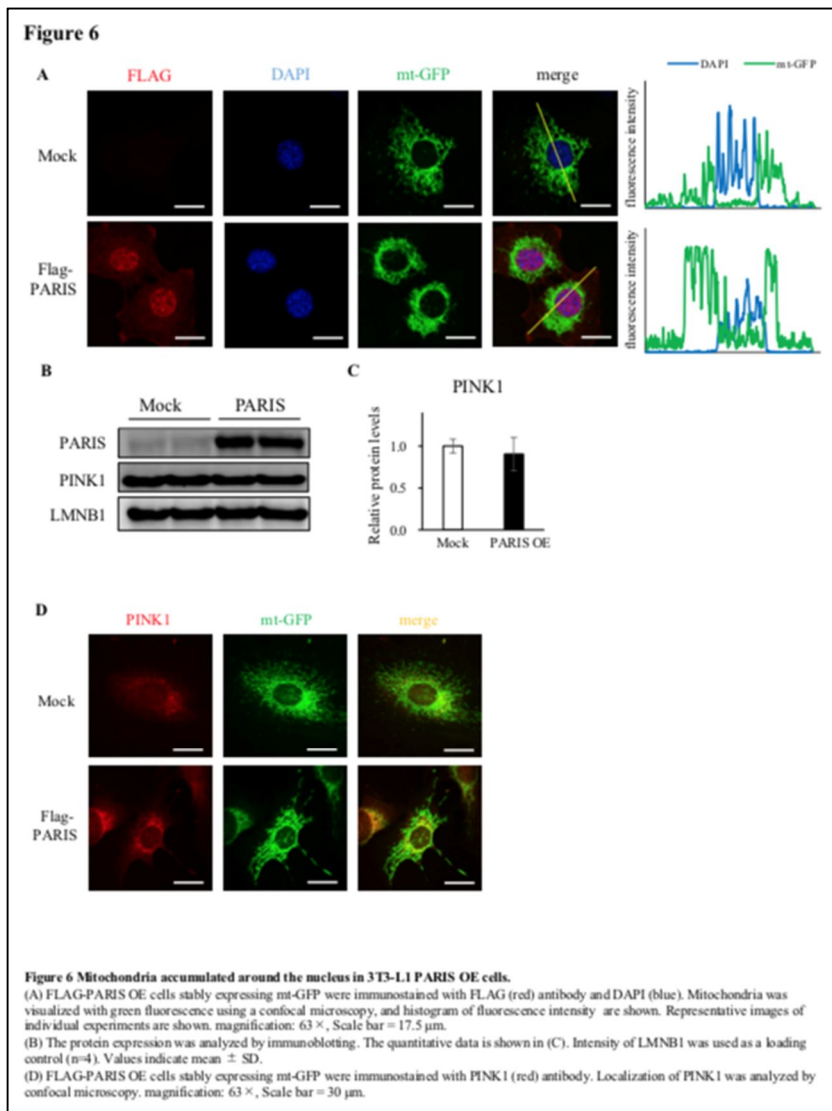


Figure 5 Autophagosomes were accumulated around the nucleus in PARIS OE cells. (A) The protein expression was analyzed by immunoblotting. The quantitative data is shown in (B). LMNB1 was used as a loading control (n=4). Values indicate mean \pm SD. (C) PARIS OE cells or PARIS OE cells stably expressing mRFP-GFP-LC3 were treated with 500nM rapamycin (Rapa) or 25nM bafilomycin (Baf) or NT (DMSO) for 24h. (C) The protein expression in 3T3-L1 PARIS OE cells were analyzed by immunoblotting. LMNB1 was used as a loading control. (D) Images of PARIS OE cells or PARIS OE cells stably expressing mRFP-GFP-LC3 were acquired using a confocal microscopy. magnification: 63 \times . Scale bar = 20 μ m.

れた。このとき、Pgc-1 を負に制御する PARIS のタンパク質発現量は増加しており、ミトコンドリアバイオジェネシスの低下は PARIS に起因する可能性が示唆された。一方で、PARIS を制御する PINK1、Parkin のタンパク質発現量は、PARIS のタンパク質発現量と相関した。この相関関係は mRNA レベルでは観察されなかったことから、PARIS-PINK1-Parkin のタンパク質レベルでの蓄積が、肥満によるミトコンドリア制御機構の破綻をもたらすと考えられる。

PARIS OE 細胞の結果より、PARIS がミトコンドリアバイオジェネシスの低下をもたらすことが支持された。一方で、PARIS OE 細胞においてミトコンドリア関連タンパク質は、肥満症 WAT とは異なり増加していた。加えて、PARIS OE 細胞では、ミトコンドリア及びオートファゴソームが核周辺に集積していた。異常ミトコンドリアが核周辺に局在するという報告を踏まえると、上記の結果はマイトファジー低下による異常ミトコンドリアの蓄積を示唆する。しかしながら、PARIS OE 細胞はオートファジーフラックスそのものの変化を示さなかった。それゆえ、PARIS は PINK1 や Parkin との相互作用を介してマイトファジーに特異的に関与すると考えられる。

本研究により、WAT でのミトコンドリアバイオジェネシス低下機構の一つとして、PARIS の増加が示された。さらに PARIS は、PINK1、Parkin との相互作用によりマイトファジーの低下に寄与する可能性もある。以上より、肥満時の PARIS の蓄積は、これら両者を介して WAT におけるミトコンドリア制御機構の破綻をもたらすと考えられる。



本研究により、WAT でのミトコンドリアバイオジェネシス低下機構の一つとして、PARIS の増加が示された。さらに PARIS は、PINK1、Parkin との相互作用によりマイトファジーの低下に寄与する可能性もある。以上より、肥満時の PARIS の蓄積は、これら両者を介して WAT におけるミトコンドリア制御機構の破綻をもたらすと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 20件）

1. 著者名 Kobayashi M, Higami Y.	4. 巻 140
2. 論文標題 Metabolic Alteration in Aging Process: Metabolic Remodeling in White Adipose Tissue by Caloric Restriction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 383-389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00193-2	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 Takahashi R, Higami Y.	4. 巻 140
2. 論文標題 Multidisciplinary Approach to Aging: Future Trends	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 377-378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00193-F	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 Mizunoe Yuhei, Kobayashi Masaki, Hoshino Shunsuke, Tagawa Ryoma, Itagawa Rei, Hoshino Ayana, Okita Naoyuki, Sudo Yuka, Nakagawa Yoshimi, Shimano Hitoshi, Higami Yoshikazu	4. 巻 10
2. 論文標題 Cathepsin B overexpression induces degradation of perilipin 1 to cause lipid metabolism dysfunction in adipocytes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 634
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-57428-6	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 Mizunoe Y, Kobayashi M, Tagawa R, Nakagawa Y, Shimano H, Higami Y.	4. 巻 20
2. 論文標題 Association between Lysosomal Dysfunction and Obesity-Related Pathology: A Key Knowledge to Prevent Metabolic Syndrome.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E3688
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20153688	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 Fujii Namiki, Uta Seira, Kobayashi Masaki, Sato Tsugumichi, Okita Naoyuki, Higami Yoshikazu	4. 巻 118
2. 論文標題 Impact of aging and caloric restriction on fibroblast growth factor 21 signaling in rat white adipose tissue	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	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) 10.1016/j.exger.2019.01.001	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 Kobayashi Masaki, Hoshino Shunsuke, Abe Takuro, Okita Naoyuki, Tagawa Ryoma, Nagai Wataru, Konno Ryutaro, Suzuki Yuki, Furuya Kazuhiro, Ishikawa Natsumi, Okado Hitoshi, Oku Misako, Iwamoto Machiko, Miura Yuri, Sudo Yuka, Higami Yoshikazu	4. 巻 508
2. 論文標題 Identification of WWP1 as an obesity-associated E3 ubiquitin ligase with a protective role against oxidative stress in adipocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 117 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.11.127	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 Hoshino Shunsuke, Kobayashi Masaki, Tagawa Ryoma, Konno Ryutaro, Abe Takuro, Furuya Kazuhiro, Miura Kumi, Wakasawa Hiroki, Okita Naoyuki, Sudo Yuka, Mizunoe Yuhei, Nakagawa Yoshimi, Nakamura Takeshi, Kawabe Hiroshi, Higami Yoshikazu	4. 巻 10
2. 論文標題 WWP1 knockout in mice exacerbates obesity related phenotypes in white adipose tissue but improves whole body glucose metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 306 ~ 315
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/2211-5463.12795	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 Mizunoe Y, Kobayashi M, Sudo Y, Watanabe S, Yasukawa H, Natori D, Hoshino A, Negishi A, Okita N, Komatsu M, Higami Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Trehalose protects against oxidative stress by regulating the Keap1-Nrf2 and autophagy pathways.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Redox Biol	6. 最初と最後の頁 115-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2017.09.007.	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 Narita T, Kobayashi M, Itakura K, Itagawa R, Kabaya R, Sudo Y, Okita N, Higami Y.	4. 巻 104
2. 論文標題 Differential response to caloric restriction of retroperitoneal, epididymal, and subcutaneous adipose tissue depots in rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Gerontol	6. 最初と最後の頁 127-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2018.01.016.	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 Kaneko H, Kobayashi M, Mizunoe Y, Yoshida M, Yasukawa H, Hoshino S, Itagawa R, Furuichi T, Okita N, Sudo Y, Imae M, Higami Y	4. 巻 50
2. 論文標題 Taurine is an amino acid with the ability to activate autophagy in adipocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Amino Acids	6. 最初と最後の頁 527-535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00726-018-2550-6.	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 Hoshino S, Kobayashi M, Higami Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Mechanisms of the anti-aging and prolongevity effects of caloric restriction: evidence from studies of genetically modified animals.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Aging (Albany NY)	6. 最初と最後の頁 2243-2251
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.101557.	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 Kobayashi M, Fujii N, Narita T, Higami Y	4. 巻 19
2. 論文標題 SREBP-1c-Dependent Metabolic Remodeling of White Adipose Tissue by Caloric Restriction.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19113335.	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 Kobayashi M, Hoshino S, Abe T, Okita N, Tagawa R, Nagai W, Konno R, Suzuki Y, Furuya K, Ishikawa N, Okado H, Oku M, Iwamoto M, Miura Y, Sudo Y, Higami Y	4. 巻 508
2. 論文標題 Identification of WWP1 as an obesity-associated E3 ubiquitin ligase with a protective role against oxidative stress in adipocytes.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 117-122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.11.127.	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 Sudo Y, Otsuka H, Miyakawa R, Goto A, Kashiwase Y, Terawaki K, Miyano K, Hirao Y, Taki K, Tagawa R, Kobayashi M, Okita N, Uezono Y, Higami Y	4. 巻 19
2. 論文標題 Differential Metabolic Responses to Adipose Atrophy Associated with Cancer Cachexia and Caloric Restriction in Rats and the Effect of Rikkunshito in Cancer Cachexia.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19123852.	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 Fujii N, Uta S, Kobayashi M, Sato T, Okita N, Higami Y	4. 巻 118
2. 論文標題 Impact of aging and caloric restriction on fibroblast growth factor 21 signaling in rat white adipose tissue.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Gerontol	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) 10.1016/j.exger.2019.01.001.	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 Narita Takumi, Kobayashi Masaki, Itakura Kaho, Itagawa Rei, Kabaya Riho, Sudo Yuka, Okita Naoyuki, Higami Yoshikazu	4. 巻 104
2. 論文標題 Differential response to caloric restriction of retroperitoneal, epididymal, and subcutaneous adipose tissue depots in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Exp Gerontol	6. 最初と最後の頁 127 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2018.01.016	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 Mizunoe Yuhei, Kobayashi Masaki, Sudo Yuka, Watanabe Shukoh, Yasukawa Hiromine, Natori Daiki, Hoshino Ayana, Negishi Arisa, Okita Naoyuki, Komatsu Masaaki, Higami Yoshikazu	4. 巻 15
2. 論文標題 Trehalose protects against oxidative stress by regulating the Keap1/Nrf2 and autophagy pathways	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Redox Biol	6. 最初と最後の頁 115 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2017.09.007	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 Kobayashi Masaki, Takeda Kanae, Narita Takumi, Nagai Keita, Okita Naoyuki, Sudo Yuka, Miura Yuri, Tsumoto Hiroki, Nakagawa Yoshimi, Shimano Hitoshi, Higami Yoshikazu	4. 巻 591
2. 論文標題 Mitochondrial intermediate peptidase is a novel regulator of sirtuin-3 activation by caloric restriction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEBS Lett	6. 最初と最後の頁 4067 ~ 4073
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.12914	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 Kobayashi Masaki, Higami Yoshikazu	4. 巻 9
2. 論文標題 A novel caloric restriction mediator	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Aging (Albany NY)	6. 最初と最後の頁 2012-2013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.101311	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 Fujii Namiki, Narita Takumi, Okita Naoyuki, Kobayashi Masaki, Furuta Yurika, Chujo Yoshikazu, Sakai Masahiro, Yamada Atsushi, Takeda Kanae, Konishi Tomokazu, Sudo Yuka, Shimokawa Isao, Higami Yoshikazu	4. 巻 16
2. 論文標題 Sterol regulatory element-binding protein-1c orchestrates metabolic remodeling of white adipose tissue by caloric restriction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 508 ~ 517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ace1.12576	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 Mizunoe Yuhei, Sudo Yuka, Okita Naoyuki, Hiraoka Hidenori, Mikami Kentaro, Narahara Tomohiro, Negishi Arisa, Yoshida Miki, Higashibata Rikako, Watanabe Shukoh, Kaneko Hiroki, Natori Daiki, Furuichi Takuma, Yasukawa Hiromine, Kobayashi Masaki, Higami Yoshikazu	4. 巻 13
2. 論文標題 Involvement of lysosomal dysfunction in autophagosome accumulation and early pathologies in adipose tissue of obese mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Autophagy	6. 最初と最後の頁 642 ~ 653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15548627.2016.1274850	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 Okita Naoyuki, Higami Yoshikazu, Fukai Fumio, Kobayashi Masaki, Mitarai Miku, Sekiya Takao, Sasaki Takashi	4. 巻 7
2. 論文標題 Modified Western blotting for insulin and other diabetes-associated peptide hormones	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6949
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-04456-4	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30件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Higami Y, Kobayashi M, Tagawa R
2. 発表標題 A Novel Molecular Mechanism of Metabolic Remodeling, Anti-aging and Pro-longevity Actions of Caloric Restriction
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋上 賢一
2. 発表標題 栄養とサルコペニア ~長期カロリー制限モデルからの知見を基にした考察~
3. 学会等名 第31回日本老年学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋上賀一
2. 発表標題 カロリー制限による脂肪細胞組織での代謝リモデリング
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田理緒、瀧川菜里、小林正樹、樋上賀一
2. 発表標題 カロリー制限による脂肪細胞におけるミトコンドリア機能亢進メカニズムの解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 若澤広樹、星野駿介、古屋和寛、三浦久実、小林正樹、樋上賀一
2. 発表標題 肥満症脂肪組織における新規肥満応答因子WWP1の機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水之江雄平、樋上賀一、小林正樹、星野駿介、中川 嘉、島野 仁
2. 発表標題 リソソーム機能異常が脂肪滴局在タンパク質ベリリピンに及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 樋上賀一、小林正樹
2. 発表標題 抗老化・寿命延伸作用を示すカロリー制限による脂肪組織リモデリングにおける新規メディエーター
3. 学会等名 第39回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田眞帆、小林正樹、井前正人、樋上賀一
2. 発表標題 タウリンの生体内恒常性維持機構の解析
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 星野駿介、小林正樹、樋上賀一
2. 発表標題 肥満マウス脂肪組織における新規肥満応答因子Wwp1の機能解析
3. 学会等名 第39回日本肥満学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhiro FURUYA, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 Influence of WWP1 on antioxidant function in obese adipose tissue
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Knari TAKI, Masaki KOBAYASI, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 A novel mitochondria activation mechanism in adipocytes by caloric restriction
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Natsumi MIZUSHIMA, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 The mechanisms of lysosomal dysfunction in white adipose tissue of short-term high-fat diet model
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shunsuke HOSHINO, Msaki KOBAYASI, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 Functional analysis of E3 ubiquitin ligase Wwp1 in mouse white adipose tissue
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Misako SAKURAI, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 The effect of decreasing activity of cathepsin L on adipocytes
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Seira UTA, Namiki FUJII, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 Transcriptional regulation of Fgf21 and Pgc-1 by caloric restriction
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaki KOBAYASHI, Hiroki KANEKO, Yuhei MIZUNOE, Maho YOSHIDA, Masato IMAE, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 Tarurin is an amino acid with the ability to activate autophagy in adipocytes
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kumi MIURA, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 Effects of aging and caloric restriction in Wwp1 expression in skeletal muscle
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuki YOSHIDA, Kanako MIYANO, Yuji OMIYA, Yoshikazu HIGAMI, Yasuhito UEZONO
2. 発表標題 Analysis of pharmacological relationship between a Japanese Kanpo Kamikihito on oxytocin receptors
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 Novel mediators for caloric restriction -associated metabolic remodeling in white adipose tissue
3. 学会等名 第41回日本基礎老化学会・第9回東京理科大学総合研究院トランスレーショナルリサーチセンターシンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 カロリー制限による白色脂肪組織における新規ミトコンドリア活性化メカニズム
2. 発表標題 小林正樹、樋上賀一
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masaki Kobayashi, Yoshikazu Higami
2. 発表標題 A novel mediator for pro-longevity and anti-aging actions of caloric restriction
3. 学会等名 Asian Society for Aging Research Symposium 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古市拓真、水之江雄平、小林正樹、樋上賀一
2. 発表標題 短期高脂肪食摂餌モデルの脂肪組織におけるリソソーム機能破綻メカニズムの解析
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Rei Itagawa, Yuhei Mizunoe, Masaki Kobayashi, Yoshikazu Higami
2. 発表標題 The Obese Pathology Affected by Lysosomal Dysfunction
3. 学会等名 第17回日本ミトコンドリア学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keita Nagai, Yoshikazu Higami, Masaki Kobayashi
2. 発表標題 The role of MIPEP in improvement of metabolism by CR
3. 学会等名 第17回日本ミトコンドリア学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keita NAGAI, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 The role mitochondrial intermediate peptidase (MIPEP) in improvement of mitochondrial metabolism by Caloric Restriction
3. 学会等名 第40回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Keita NAGAI, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 The role mitochondrial intermediate peptidase (MIPEP) in improvement of mitochondrial metabolism by Caloric Restriction
3. 学会等名 第40回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Rei ITAGAWA, Yuhei MIZUNOE, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 Development of an Obesity Pathology affected by Lysosomal Dysfunction
3. 学会等名 第40回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shunsuke HOSHINO, Masaki KOBAYASHI, Yoshikazu HIGAMI
2. 発表標題 Function analysis of obesity-induced E3 ubiquitin ligase, Wwp1, in the obese adipose tissue
3. 学会等名 第40回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 成田匠、小林正樹、須藤結香、沖田直之、樋上賀一
2. 発表標題 皮下脂肪と内臓脂肪におけるカロリー制限への応答の相違
3. 学会等名 第38回日本肥満学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 星野駿介、小林正樹、樋上賀一
2. 発表標題 肥満症脂肪組織における新規肥満応答因子Wwp1の機能解析
3. 学会等名 第38回日本肥満学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 抗肥満物質のスクリーニング方法及び抗肥満物質のスクリーニング用キット	発明者 樋上賀一、小林正樹、成田匠、瀧加菜里	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-133627	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

http://www.tus.ac.jp/fac_grad/p/intro.php?5289 http://www.rs.tus.ac.jp/tr/
--

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	小林 正樹 (Kobayashi Masaki) (30795612)	東京理科大学・薬学部生命創薬科学科・助教 (32660)	
研究分担者	中川 嘉 (Nakagawa Yoshimi) (80361351)	富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授 (13201)	
研究分担者	沖田 直之 (Okita Naoyuki) (60453841)	山陽小野田市立山口東京理科大学・薬学部・講師 (25503)	
研究分担者	野口 満 (Noguchi Mitsuru) (00325648)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	

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