

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H05060

研究課題名(和文) 生体イメージングを用いた栄養シグナルの遺伝子発現制御メカニズムの解析

研究課題名(英文) Analysis of gene expression mechanism regulated by nutrition signal using in vivo imaging

研究代表者

武内 謙憲 (Takeuchi, Yoshinori)

筑波大学・医学医療系・助教

研究者番号：70508093

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,300,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者はこれまでに肝臓での脂質合成系調節に重要なSREBP-1cの生体での発現調節機構を詳しく解析するため、独自にin vivo Ad-luc法という画期的なプロモーター解析手法と、転写因子発現ライブラリー-TFELを開発し、肝臓でのSREBP-1cの発現調節にKLF15が重要であることを見出している。肝臓のKLF15は絶食時に発現が亢進することは知られているが、その調節機構は未解明である。そこでKLF15遺伝子発現制御機構をin vivo Ad-luc法とTFELにて解析した結果、絶食時のKLF15遺伝子発現調節に重要なゲノム領域とその領域に結合する重要な転写調節因子を新たに見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、研究代表者が独自に開発した、生体での遺伝子発現調節機構の網羅的解析手法にて、肝臓において栄養状態により発現が変動するKLF15遺伝子の新たな調節機構を世界で初めて明らかにすることに成功した。現在、その研究結果をまとめ国際的な学術雑誌に論文として投稿する準備を進めている。肝臓でのKLF15は糖代謝や脂質代謝異常に関する治療のターゲットとなりうることを示されているため、本研究によって見出されたKLF15遺伝子の新たな発現調節機構を軸として、画期的な生活習慣病の治療法が確立されることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：In order to analyze the detailed mechanism of SREBP-1c gene regulation in vivo, which is important for the regulation of lipid synthesis in liver, I developed the cis sequence identification method using adenovirus reporter vector and in vivo imaging system (in vivo Ad-Luc). Simultaneously, I also applied the trans factor identification method through Transcription Factor Expression plasmid Library "TFEL" (TFEL scan) and found that KLF15 is important for the regulation of SREBP-1c expression in liver. It is known that KLF15 expression is upregulated during fasting, however, its regulatory mechanism has not yet been revealed. Therefore I investigated the regulatory mechanism of hepatic KLF15 gene expression by in vivo Ad-luc method and TFEL, and found new genomic region that important for KLF15 gene regulation during fasting and an important transcription factors binding to the region.

研究分野：栄養代謝

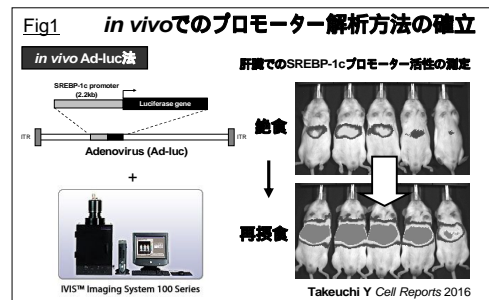
キーワード：栄養代謝 脂質代謝 転写

1. 研究開始当初の背景

近年、先進諸国において糖尿病、高脂血症などの生活習慣病が増加し続けており、その成因には栄養代謝の恒常性の破綻があると考えられている。申請者らは、以前より体内での栄養代謝調節、特に中性脂肪合成系の調節機構の研究を一貫して続けてきている。特に、肝臓における中性脂肪合成系の調節には、SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c) と呼ばれる転写因子が重要な働きをしていることを明らかにしてきた。(引用文献 1 - 4)

SREBP-1c の発現は、摂食時に上昇し絶食時には顕著な抑制が見られるが、摂食という生体特有の現象を *in vitro* で解析するのは難しく、また遺伝子改変モデルの解析では遺伝子発現パターンや代謝機構が複雑に変化するため、代謝恒常性が維持された正常な生体内での絶食・摂食での発現調節メカニズムは未解明のままであった。

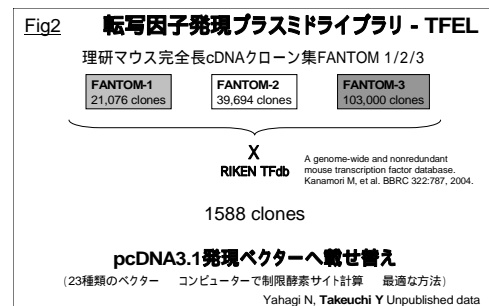
申請者はこの問題を解決するため、生体内での SREBP-1c プロモーター活性を可視化する手法、*in vivo* Ad-luc 法を独自に確立し、その詳細な転写調節メカニズムを初めて明らかにした。(Fig1 (引用文献 5、6))



in vivo Ad-luc 法とともに申請者らは、発現調節メカニズムの網羅的解析ツールとして、マウスゲノム上に存在する大部分の転写因子を含む転写因子発現プラスミドライブラリーTFEL (Transcription Factor Expression Library) を開発した。(Fig2) このTFELと *in vivo* Ad-luc 法の結果から、KLF15がSREBP-1cの発現を抑制するということを新たに見出した。(引用文献1)

初代培養肝細胞などの *in vitro* においては、生体の肝臓に比べ KLF15 遺伝子の発現量は著しく低い。また、KLF15 欠損マウスにおいては、KLF15 とは別の異所的なメカニズムが働き、脂肪合成を抑制する。このため、*in vivo* Ad-luc 法を用いることで、初めて肝臓において糖代謝を調節し、絶食時に発現が誘導されることが知られる KLF15 が脂質代謝をも直接制御していることを発見することができた。(引用文献1)

KLF15 遺伝子は、絶食のかなり初期段階で発現が亢進することが観察されている。さらに KLF15 は肝臓における栄養シグナル応答の中心的役割を担っていることが示されているため、その発現制御には栄養シグナル応答の核となるメカニズムが含まれていると考えられる。そこで本研究では、申請者が独自に開発した *in vivo* Ad-luc 法と TFEL という発現調節機構の画期的な解析手法を用いて、KLF15 遺伝子の発現調節機構の詳細を明らかにすることにより「栄養シグナルの源流」に迫った。



2. 研究の目的

本研究においては、栄養シグナルの中でも特に代謝恒常性維持に重要な「絶食応答」に焦点をあて、絶食時に誘導される KLF15 遺伝子の発現調節機構の解析を行った。KLF15 遺伝子の発現制御メカニズムを軸とした分子から生体レベルまでの詳細な解析結果をもとに、肝臓での絶食シグナルと遺伝子発現をつなぐ経路の全体像と、絶食時間の各段階でのそれぞれの経路が担う生理学的役割を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究においては、絶食における KLF15 遺伝子の発現調節機構の解析を行うため、肝臓型 isoform KLF15-1a 転写開始点から上流のゲノム領域にレポーター遺伝子を繋げたアデノウィルスを作製し、絶食での KLF15 遺伝子発現調節に重要な領域の選定を *in vivo* Ad-luc 法にて行った。重要な領域の選定後、その領域に結合する因子を TFEL を用いた探索を行った。探索より得られた候補因子の絶食、摂食時の肝臓における遺伝子発現量を、qPCR 法やマイクロアレイ法、RNA-seq にて比較定量した。同時に、それらの核内タンパク量を Western blot にて確認した。さらに候補因子がそれらの領域内の配列に結合することをマウスの肝臓を用いた ChIP 法、ヒト培養胎児腎細胞 HEK293 およびヒト培養肝ガン細胞 HepG2 でのレポーターアッセイを用いて確認した。

次に、候補因子の生体内での肝臓における役割を調べるために、候補因子を発現する過剰発現アデノウィルスベクターならびに候補因子に対する shRNA を発現するノックダウンアデノウィルスベクター作成を行い、生体レベルにて肝臓における候補因子による KLF15 遺伝子発現への影響を調べた。さらに、近年、遺伝子の転写発現には染色体クロマチンを構成するヒストンの化学的修飾や DNA のメチル化、プロモーターに結合する転写因子の化学的修飾を含めたエピジェネティクス制御が、栄養代謝の分野や生活習慣病の成因においても重要な役割を担っていることが明らかとなっている。そこで候補因子の絶食時および摂食時のアセチル化やメチル化、リン酸化などの翻訳後修飾の解析を質量分析法にて解析を行い、その修飾が KLF15 遺伝子の発現調節に影響を与えうるかの検討を行った。

4. 研究成果

肝臓型 isoform KLF15-1a 転写開始点から上流のゲノム領域にレポーター遺伝子を繋げたアデノウィルス Ad-KLF15-luc ならびにその上流のゲノム領域を様々に欠損させた Ad-luc コンストラクトを作成し、*in vivo* Ad-luc 法にて、絶食において誘導される KLF15 の発現調節に重要なゲノム領域の絞り込みを行った。その結果、絶食時に重要なゲノム領域の絞り込みに成功した。

続いて、TFEL を用いてその重要な領域に結合する因子の探索を行った。TFEL を用いた探索では、ヒト培養胎児腎細胞 HEK293 およびヒト培養肝ガン細胞 HepG2 における KLF15-luc を用いたレポーターアッセイを行った。その結果、絶食において誘導される KLF15 の発現調節機構に重要な転写調節因子の候補として複数の結合因子を選定することが出来た。

得られた候補因子の絶食、摂食時の肝臓における遺伝子発現量を、qPCR 法やマイクロアレイ法、RNA-seq にて比較定量するとともに、それらの核内タンパク量を Western blot にて確認し、候補因子の詳細な評価を行った。その結果、どの候補因子においてもその遺伝子発現量は絶食時に増加し、摂食時に低下することが示された。しかし、核内タンパク量に関しては、絶食時と摂食時に量の変化が見られないものも存在した。また、得られた候補因子が KLF15 の発現調節に重要なゲノム領域に結合することをマウスの肝臓における ChIP 法で確かめた。さらに、ヒト培養胎児腎細胞 HEK293 およびヒト培養肝ガン細胞 HepG2 における KLF15-luc を用いたレポーターアッセイにより、結合部位の塩基配列も特定した。

次に、遺伝子発現量ならびに核内タンパク量が絶食時に増加し摂食時に低下する候補因子に着目し、その生体内での肝臓における役割を調べるために、その候補因子を発現する過剰発現アデノウィルスベクターならびに候補因子に対する shRNA を発現するノックダウンアデノウィルスベ

クター作成を行い、生体レベルにて肝臓における候補因子によるKLF15遺伝子発現への影響を調べた。その結果、候補因子の肝臓での過剰発現によりKLF15遺伝子発現は有意に増加し、ノックダウンによって有意な低下が認められた。

また、核内タンパク量が絶食時と摂食時に変化が見られない候補因子に関しては、翻訳後修飾がその因子の転写活性を調節している可能性を考え、絶食時および摂食時のマウス肝臓核抽出物を用いて、翻訳後修飾として代表的なアセチル化、メチル化、リン酸化の様子をLC-MS/MSによる質量分析法にて解析した。その結果、複数のアミノ酸残基に翻訳後修飾がなされていることが明らかとなった。

以上の結果を本研究期間内に国内外の様々な学術集会にて発表し、現在、研究結果をまとめて国際雑誌に論文として発表するための準備を行っている。

<引用文献>

1. KLF15 enables rapid switching between lipogenesis and gluconeogenesis during fasting.
Yoshinori Takeuchi et al.
Cell Reports 16, 2373-2386, 2016.
2. Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance.
Takashi Matsuzaka et al.
Nature Medicine 13: 1193-1202, 2007.
3. Absence of sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) ameliorates fatty livers but not obesity or insulin resistance in Lep(ob)/Lep(ob) mice.
Yahagi N et al.
J. Biol. Chem. 277: 19353-19357, 2002.
4. Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes.
Shimano H et al.
J. Biol. Chem. 274: 35832-35839. 1999.
5. Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit.
Yoshinori Takeuchi et al.
Journal of Biological Chemistry 285, 11681-11691, 2010.
6. In vivo promoter analysis on refeeding response of hepatic sterol regulatory element-binding protein-1c expression.
Yoshinori Takeuchi et al.
Biochemical and Biophysical Research Communications 363, 329-335, 2007.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ma Yang, Sekiya Motohiro, Kainoh Kenta, Matsuda Takaaki, Iwasaki Hitoshi, Osaki Yoshinori, Sugano Yoko, Suzuki Hiroaki, Takeuchi Yoshinori, Miyamoto Takafumi, Yahagi Naoya, Nakagawa Yoshimi, Matsuzaka Takashi, Shimano Hitoshi	4. 巻 523
2. 論文標題 Transcriptional co-repressor CtBP2 orchestrates epithelial-mesenchymal transition through a novel transcriptional holocomplex with OCT1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 354 ~ 360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.12.070	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 Aoki Kai, Sugasawa Takehito, Yanazawa Kouki, Watanabe Koichi, Takemasa Tohru, Takeuchi Yoshinori, Aita Yuichi, Yahagi Naoya, Yoshida Yasuko, Kuji Tomoaki, Sekine Nanami, Takeuchi Kaoru, Ueda Haruna, Kawakami Yasushi, Takekoshi Kazuhiro	4. 巻 8
2. 論文標題 The detection of trans gene fragments of hEPO in gene doping model mice by Taqman qPCR assay	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PeerJ	6. 最初と最後の頁 e8595 ~ e8595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7717/peerj.8595	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 Sugasawa Takehito, Kuji Tomoaki, Aoki Kai, Yanazawa Koki, Takenouchi Akiko, Watanabe Makoto, Tome Yoshiya, Takeuchi Yoshinori, Aita Yuichi, Yahagi Naoya, Shishikura Yasuhiro, Ono Seiko, Yoshida Yasuko, Kawakami Yasushi, Takekoshi Kazuhiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Characterization of Osteoarthritis in a Medial Meniscectomy-Induced Animal Model Using Contrast-Enhanced X-ray Microtomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 56 ~ 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines8030056	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 Matsuzaka Takashi, Kuba Motoko, Koyasu Saori, Yamamoto Yuta, Motomura Kaori, Arulmozhiraja Sundaram, Ohno Hiroshi, Sharma Rahul, Shimura Takuya, Okajima Yuka, Han Song iee, Aita Yuichi, Mizunoe Yuhei, Osaki Yoshinori, Iwasaki Hitoshi, Yatoh Shigeru, Suzuki Hiroaki, Sone Hirohito, Takeuchi Yoshinori, Yahagi Naoya	4. 巻 -
2. 論文標題 Hepatocyte ELOVL Fatty Acid Elongase 6 Determines Ceramide Acyl Chain Length and Hepatic Insulin Sensitivity in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 1~17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.30953	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 Sugasawa Takehito, Aoki Kai, Watanabe Koichi, Yanazawa Koki, Natsume Tohru, Takemasa Tohru, Yamaguchi Kaori, Takeuchi Yoshinori, Aita Yuichi, Yahagi Naoya, Yoshida Yasuko, Tokinoya Katsuyuki, Sekine Nanami, Takeuchi Kaoru, Ueda Haruna, Kawakami Yasushi, Shimizu Satoshi, Takekoshi Kazuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Detection of Transgenes in Gene Delivery Model Mice by Adenoviral Vector Using ddPCR	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 436~436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes10060436	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 Sharma Rahul, Matsuzaka Takashi, Kaushik Mahesh K., Sugasawa Takehito, Ohno Hiroshi, Wang Yunong, Motomura Kaori, Shimura Takuya, Okajima Yuka, Mizunoe Yuhei, Ma Yang, Saber Zahara M., Iwasaki Hitoshi, Yatoh Shigeru, Suzuki Hiroaki, Aita Yuichi, Han Song-iee, Takeuchi Yoshinori, Yahagi Naoya, Miyamoto Takafumi	4. 巻 9
2. 論文標題 Octacosanol and policosanol prevent high-fat diet-induced obesity and metabolic disorders by activating brown adipose tissue and improving liver metabolism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-41631-1	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 Murayama Yuki, Yahagi Naoya, Takeuchi Yoshinori, Aita Yuichi, Mehrasad Saber Zahra, Wada Nobuhiro, Li EnXu, Piao Xianying, Sawada Yoshikazu, Shikama Akito, Masuda Yukari, Nishi Tatsumi Makiko, Kubota Midori, Izumida Yoshihiko, Miyamoto Takafumi, Sekiya Motohiro, Matsuzaka Takashi, Nakagawa Yoshimi, Sugano Yoko	4. 巻 593
2. 論文標題 Glucocorticoid receptor suppresses gene expression of Rev erb (Nr1d1) through interaction with the CLOCK complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 423~432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13328	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 Ohno Hiroshi, Matsuzaka Takashi, Tang Nie, Sharma Rahul, Motomura Kaori, Shimura Takuya, Satoh Aoi, Han Song-lee, Takeuchi Yoshinori, Aita Yuichi, Iwasaki Hitoshi, Yatoh Shigeru, Suzuki Hiroaki, Sekiya Motohiro, Nakagawa Yoshimi, Sone Hirohito, Yahagi Naoya, Yamada Nobuhiro, Higami Yoshikazu, Shimano Hitoshi	4. 巻 159
2. 論文標題 Transgenic Mice Overexpressing SREBP-1a in Male ob/ob Mice Exhibit Lipodystrophy and Exacerbate Insulin Resistance	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 2308 ~ 2323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2017-03179	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 Piao Xianying, Yahagi Naoya, Takeuchi Yoshinori, Aita Yuichi, Murayama Yuki, Sawada Yoshikazu, Shikama Akito, Masuda Yukari, Nishi-Tatsumi Makiko, Kubota Midori, Izumida Yoshihiko, Sekiya Motohiro, Matsuzaka Takashi, Nakagawa Yoshimi, Sugano Yoko, Iwasaki Hitoshi, Kobayashi Kazuto, Yatoh Shigeru, Suzuki Hiroaki	4. 巻 592
2. 論文標題 A candidate functional SNP rs7074440 in TCF7L2 alters gene expression through C-FOS in hepatocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 422 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.12975	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 Sawada Yoshikazu, Izumida Yoshihiko, Takeuchi Yoshinori, Aita Yuichi, Wada Nobuhiro, Li EnXu, Murayama Yuki, Piao Xianying, Shikama Akito, Masuda Yukari, Nishi-Tatsumi Makiko, Kubota Midori, Sekiya Motohiro, Matsuzaka Takashi, Nakagawa Yoshimi, Sugano Yoko, Iwasaki Hitoshi, Kobayashi Kazuto, Yatoh Shigeru	4. 巻 493
2. 論文標題 Effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition on weight loss is partly mediated by liver-brain-adipose neurocircuitry	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 40 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.09.081	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 Zhao Hui, Matsuzaka Takashi, Nakano Yuta, Motomura Kaori, Tang Nie, Yokoo Tomotaka, Okajima Yuka, Han Song-lee, Takeuchi Yoshinori, Aita Yuichi, Iwasaki Hitoshi, Yatoh Shigeru, Suzuki Hiroaki, Sekiya Motohiro, Yahagi Naoya, Nakagawa Yoshimi, Sone Hirohito, Yamada Nobuhiro, Shimano Hitoshi	4. 巻 66
2. 論文標題 Elovl6 Deficiency Improves Glycemic Control in Diabetic db / db Mice by Expanding β -Cell Mass and Increasing Insulin Secretory Capacity	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 1833 ~ 1846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db16-1277	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 Nishi-Tatsumi Makiko, Yahagi Naoya, Takeuchi Yoshinori, Toya Naoki, Takarada Ayako, Murayama Yuki, Aita Yuichi, Sawada Yoshikazu, Piao Xiaoying, Oya Yukari, Shikama Akito, Masuda Yukari, Kubota Midori, Izumida Yoshihiko, Matsuzaka Takashi, Nakagawa Yoshimi, Sekiya Motohiro, Iizuka Yoko, Kawakami Yasushi	4. 巻 591
2. 論文標題 A key role of nuclear factor Y in the refeeding response of fatty acid synthase in adipocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 965 ~ 978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.12620	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 1件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Yoshinori Takeuchi, Naoya Yahagi, Yuichi Aita, Yuki Murayama, Mehrazad Saber Zahra, Ho Man Hei, Nobuhiro Wada, EnXu Li, Yiren Huyan, Yukari Masuda, Yoshihiko Izumida, Hitoshi Shimano
2. 発表標題 Hepatic KLF15 is involved in lipogenesis via inhibitory effect on SREBP-1c promoter during fasting.
3. 学会等名 IDF Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 武内謙憲、矢作直也、朴賢英、會田雄一、村山友樹、Mehrazad Saber Zahra、何敏熙、升田紫、泉田欣彦、宮本崇史、関谷元博、松坂賢、中川嘉、川上康、島野仁
2. 発表標題 SNP rs7074440は肝細胞において転写因子C-FOSとの結合を介してTCF7L2遺伝子発現を調節している機能性SNPである
3. 学会等名 第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 升田紫、矢作直也、武内謙憲、和田亘弘、呼延宜人、李恩旭、Mehrazad Saber Zahra、沢田義一、村山友樹、曾田雄一、西真貴子 (辰巳)、泉田欣彦、飯塚陽子、位高啓史、片岡一則、島野仁、門脇孝
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松坂賢、Sharma Rahul、本村香織、武内謙憲、矢作直也、宮本崇史、関谷元博、中川嘉、島野仁
2. 発表標題 Octacosanol prevents HFD-induced obesity by activating energy expenditure and thermogenesis in brown and beige fats.
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関谷元博、戒能賢太、馬洋、武内謙憲、中川嘉、松坂賢、宮本崇史、中野祥吾、常盤広明、Hotamisligil Gokhan、島野仁
2. 発表標題 新しい糖尿病治療薬開発に向けた代謝産物センサー分子CtBP2の構造機能連関の理解
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 泉田欣彦、和田亘弘、矢作直也、武内謙憲、李恩旭、呼延宜人、升田紫、沢田義一、戸谷直樹、朴賢英、曾田雄一、志謙明人、飯塚陽子、島野仁、山内敏正、門脇孝
2. 発表標題 糖と脂肪酸のエネルギー基質動員を制御する分子基盤の探求
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 戒能賢太、関谷元博、馬洋、武内謙憲、松坂賢、中川嘉、島野仁
2. 発表標題 メタボリックシンドロームの病態形成に重要と考えられる代謝産物センサー分子CtBP2の活性化化合物の探索
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 沢田義一、泉田欣彦、武内謙憲、曾田雄一、升田紫、村山友樹、関谷元博、松坂賢、中川嘉、島野 仁、矢作直也
2. 発表標題 SGLT2阻害薬による肝臓-脳-脂肪神経回路を介した体重低下作用のメカニズムの解明
3. 学会等名 第55回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 朴賢英、矢作直也、武内謙憲、曾田雄一、村山友樹、沢田義一、関谷元博、松坂賢、中川嘉、川上康、島野仁
2. 発表標題 A candidate functional SNP re7074440 in TCF7L2 alters gene expression through C-FOS in hepatocytes.
3. 学会等名 第55回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 泉田欣彦、和田亘弘、矢作直也、升田紫、李恩旭、呼延宜人、武内謙憲、島野仁、門脇孝
2. 発表標題 糖質・脂質酸エネルギー基質動員に関する協調制御機構の解明
3. 学会等名 第55回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 関谷元博、菅澤威仁、馬洋、戒能賢太、関根七海、松坂賢、中川嘉、矢作直也、武内謙憲、島野仁
2. 発表標題 代謝産物センサーを軸とした新しい代謝制御システムの解明と医療応用
3. 学会等名 第55回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和田亘弘、泉田欣彦、矢作直也、武内謙憲、升田紫、李恩旭、沢田義一、呼延宜人、島野仁、門脇孝
2. 発表標題 糖質・脂肪酸エネルギー基質動員に関する協調制御機構の解明
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 會田雄一、矢作直也、武内謙憲、朴賢英、呼延宜人、和田亘弘、李恩旭、村山友樹、沢田義一、志鎌明人、升田紫、泉田欣彦、関谷元博、中川嘉、松坂賢、川上康、島野仁
2. 発表標題 TFEL scan法を用いたapoA1遺伝子プロモーターのSNP解析
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 泉田欣彦、和田亘弘、矢作直也、武内謙憲、李恩旭、升田紫、沢田義一、戸谷直樹、呼延宜人、朴賢英、會田雄一、志鎌明人、飯塚陽子、島野仁、門脇孝
2. 発表標題 糖質・脂肪酸エネルギー基質動員に関する協調制御機構の解明
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 升田紫、矢作直也、武内謙憲、和田亘弘、呼延宜人、李恩旭、沢田義一、村山友樹、朴賢英、會田雄一、志鎌明人、西真貴子、泉田欣彦、飯塚陽子、位高啓史、片岡一則、島野仁、門脇孝
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第61回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 沢田義一、泉田欣彦、武内謙憲、曾田雄一、升田紫、村山友樹、朴賢英、志鎌明人、和田亘弘、関谷元博、松坂賢、中川嘉、島野 仁、矢作直也
2. 発表標題 肝臓-脳-脂肪神経回路を介したSGLT2阻害薬による体重低下作用のメカニズム解明
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 升田紫、矢作直也、武内謙憲、和田亘弘、呼延宜人、李恩旭、沢田義一、村山友樹、曾田雄一、西真貴子、泉田欣彦、位高啓史、片岡一則、島野仁、門脇孝
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第50回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武内謙憲、矢作直也、曾田雄一、升田紫、泉田欣彦、島野仁
2. 発表標題 Hepatic KLF15 modulates lipogenesis via inhibition of LXR activity by recruiting corepressor RIP140 on SREBP-1c promoter during fasting.
3. 学会等名 The 6th International Conference on Biology and Pathobiology of KLF/Sp Transcription Factors (KLF-2018) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 武内謙憲、矢作直也、曾田雄一、村山友樹、Mehrazad Saber Zahra、和田亘弘、李恩旭、呼延宜人、升田紫、泉田欣彦、島野仁
2. 発表標題 Hepatic KLF15 modulates lipogenesis via inhibition of LXR activity by recruiting corepressor RIP140 on SREBP-1c promoter during fasting.
3. 学会等名 Asia Pacific Nutrigenomics & Nutrigenetics Organization (APNNO) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 沢田義一、泉田欣彦、武内謙憲、會田雄一、和田亘弘、李 恩旭、村山友樹、朴 賢英、志鎌明人、升田 紫、西真貴子、久保田みどり、関谷元博、松坂賢、中川嘉、島野仁、矢作直也
2. 発表標題 Effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition on weight loss is partly mediated by liver-brain-adipose neurocircuitry.
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会 (ConBio2017)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武内謙憲、矢作直也、會田雄一、村山友樹、沢田義一、朴賢英、志鎌明人、升田紫、泉田欣彦、関谷元博、松坂賢、中川嘉、川上康、島野仁
2. 発表標題 KLF15は絶食時に中性脂肪合成から糖新生への速やかな切り替えを可能にする（若手奨励賞）
3. 学会等名 第39回日本臨床栄養学総会・第38回日本臨床栄養協会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武内謙憲、矢作直也、會田雄一、村山友樹、沢田義一、朴賢英、志鎌明人、升田紫、泉田欣彦、関谷元博、松坂賢、中川嘉、川上康、山田信博、島野仁
2. 発表標題 KLF15絶食時において脂質代謝と糖代謝を制御する重要な因子である
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 和田亘弘、泉田欣彦、矢作直也、升田紫、李恩旭、沢田義一、武内謙憲、島野仁、門脇孝
2. 発表標題 糖質・脂質酸エネルギー基質動員に関する協調制御機構の解明
3. 学会等名 第71回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 朴賢英、矢作直也、武内謙憲、會田雄一、村山友樹、沢田義一、志鎌明人、升田紫、泉田欣彦、関谷元博、松坂賢、中川嘉、川上康、島野仁
2. 発表標題 Functional analysis of TCF7L2 SNPs associated with type 2 diabetes.
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武内謙憲、矢作直也、會田雄一、村山友樹、沢田義一、朴賢英、志鎌明人、升田紫、泉田欣彦、関谷元博、松坂賢、中川嘉、川上康、山田信博、島野仁
2. 発表標題 KLF15は絶食時において脂質代謝と糖代謝を制御する重要な因子である
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菅澤威仁、関谷元博、馬洋、武内謙憲、佐藤葵、松坂賢、中川嘉、矢作直也、Gurol Tuncman、Gokhan Hotamisligil、島野仁
2. 発表標題 新規代謝制御分子CtBP2による脂質合成系遺伝子群の転写制御機構
3. 学会等名 第54回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 志村拓哉、松坂賢、大野博、吉田恵里子、所司慶太、伏見友希、武内謙憲、関谷元博、中川嘉、矢作直也、山田信博、島野仁
2. 発表標題 脳における脂肪酸伸長酵素Elovl6の役割
3. 学会等名 第54回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武内謙憲、矢作直也、會田雄一、村山友樹、沢田義一、朴賢英、志鎌明人、関谷元博、松坂賢、中川嘉、川上康、島野仁
2. 発表標題 KLF15は絶食時において脂質代謝と糖代謝を制御する重要な因子である
3. 学会等名 第54回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2017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
--	---------------------------	-----------------------	----