

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06949

研究課題名(和文)ヘム欠乏により惹起される糖代謝異常の分子機構解明

研究課題名(英文)Clarification of the molecular mechanism which by heme deficiency-induced impaired glucose metabolism

研究代表者

中島 修(Nakajima, Osamu)

山形大学・医学部・教授

研究者番号：80312841

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：5-アミノレブリン酸(ALA)は細胞内でエネルギーを作るミトコンドリアが正常に機能するために必須の物質です。ALAを合成する酵素は老化とともにその活性が低下しており、ALA合成能の低下が、老化に伴う、筋力低下・糖尿病の発症に関係し、ALAをサプリメントとして摂取することで、老化で起こる異常が回復することを、マウスモデルを使って我々は明らかにしています。さらに、老化で発症する糖尿病の原因が、筋肉や肝臓での糖質貯蔵の調節や膵臓からのインスリン分泌等の不具合であることも分かり、我々の研究から、サプリメントとしてALAを利用することで、健康寿命を延ばす可能性が分かってきました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超高齢社会を迎えている本邦において、健康寿命を延ばして、生活の質(QOL)を向上させ、社会として医療費を軽減することは、最重要な課題の一つである。特に、サルコペニア(加齢性筋力低下)や加齢性糖尿病の発症は、多くの高齢者のQOLを低下させる病態として知られている。本研究では、5-アミノレブリン酸(ALA)の加齢に伴う合成能の低下がサルコペニアや糖尿病の発症に関わり、ALAをサプリメントとして摂取することで、その発症を治療または防ぐ可能性を示すとともに、その作用のメカニズムを明らかにしている。本研究の成果により、今後、ALAのサプリメントとしての利用が広がることで、健康寿命の延伸を期待できる。

研究成果の概要(英文)：5-Aminolevulinic acid (ALA) is one of essential biomolecules for cellular energy production in mitochondria, and is biosynthesized by ALA synthase. The activity of the enzyme decreases as aging, and our studies by mouse models suggested that the decreased activity for producing ALA with aging is relevant to sarcopenia and diabetes caused by aging and supplementation of ALA can recover those aging-related abnormalities. Further studies showed that the diabetes caused by aging can be attributed to dysregulation of storage of glucose in muscle and the liver and of insulin secretion from the pancreas. These studies imply supplemental ALA can extend healthy life expectancy.

研究分野：分子生物学

キーワード：5-アミノレブリン酸 ヘム 老化 糖代謝異常 ミトコンドリア インスリン グリコーゲン サルコペニア

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ヘムとはミトコンドリア電子伝達系を構成するタンパク質やヘモグロビン、シトクローム P450 などのヘムタンパク質と結合して、活性中心として機能する生体小分子であり、真核生物のすべての細胞内で合成される。ヘムは好氣的呼吸や光合成などに必須であり、細胞のヘム利用は進化の過程でも相当初期に始まっていると推定される。細胞内でのヘム合成は多段階で複雑であるが、最初のヘム合成前駆体である 5-アミノレブリン酸 (ALA) の合成過程がヘム合成の律速段階である。その過程は ALA 合成酵素 (ALAS) により触媒され、最終産物であるヘムの細胞内レベルは、ALAS 活性に大きく依存していることがわかっている。なお、ALAS の組織非特異型および赤血球特異型アイソザイムは、それぞれ、ALAS1 遺伝子、ALAS2 遺伝子にコードされ、我々は、すでに、これらの遺伝子破壊マウスの確立・解析し、ともに、生存に必須であることを報告している。好氣的エネルギー産生を行うミトコンドリア電子伝達系複合体が効率的に機能するには、ヘム供給がエネルギー需要と協同して制御される必要があると推定される。ヘムの供給異常が細胞内エネルギー産生に影響を及ぼす可能性があるにもかかわらず、我々の知る限り、ヘムによるエネルギー代謝調節に関わる分子メカニズムに関する報告は、現在まで無い。一方、ALA 投与による、前糖尿病状態患者に対する改善効果が複数の大規模コホート研究から報告された (Clin Transl Sci. 2012; 5: 314-20, Nutrition, 2013; 29:1030-1036)。

申請者がすでに確立している、組織非特異型アイソザイムをコードする ALAS1 遺伝子破壊マウスヘテロ接合体 (A1+/-マウス) は、一見正常に成体まで成長するが、加齢依存的に糖代謝異常 (耐糖能異常・インスリン抵抗性) を呈することを見出した (Saitoh et al. 2018)。これらの報告から、ヘム合成前駆物質 ALA が薬理量で糖代謝異常を改善する作用を有するだけでなく、生体内での ALA を介したヘム欠乏が、糖代謝異常を発症させる原因となる可能性が浮上した。

2. 研究の目的

上述の学術的背景から、ヘムが、重要なエネルギー源の一つである糖代謝制御に関与している分子メカニズムの存在が示唆される。我々は、生命進化上、相当初期から細胞でヘムが利用されていることから、細胞内で、ヘムを介したエネルギー産生調節機構が存在していることは自然であると考え、ヘムによるエネルギー産生調節に関する研究はほとんどなされておらず、本研究では、これまで関心をもたれることなく、明らかにされてこなかった、細胞内エネルギー産生過程に対するヘムの調節分子としての役割に注目する。加齢とともに、成人では、糖代謝異常が認められる割合が高くなることが知られており、この現象は社会問題となっている。この加齢依存的な糖代謝異常の観点から、A1+/-マウスでの糖代謝異常が加齢依存的であり、かつ、糖代謝異常とともにミトコンドリア異常が確認される (Saitoh et al. 2018) ことに着目している。ラットにおいて ALAS 活性が加齢依存的に低下することがすでに報告されていること、ヒトへの ALA 投与コホート研究からヘム代謝改善が糖尿病患者病態を改善する事実を考え合わせると、加齢依存的に惹起されるヘム代謝能の低下が、加齢依存的な糖代謝異常発症に関与する可能性が浮上する。本研究では、ヘムが関与する老化関連の代謝異常の分子メカニズムを解明することを目的とする。

3. 研究の方法

ALAS1 遺伝子破壊マウスヘテロ接合体 (A1+/-マウス) および、A1+/-マウス骨格筋の培養細胞モデルとして、マウス筋芽細胞 C2C12 株 ALAS1 ノックダウン株、肝臓の培養細胞モデルとして、ヒト肝癌細胞 HepG2 株を利用した。個々の具体的な方法については、研究成果内に簡潔に記載した。

4. 研究成果

4-1 A1+/-マウス骨格筋における糖代謝異常の分子メカニズムの解析

4-1-1: A1+/-マウス骨格筋でのグリコーゲン合成異常 加齢 A1+/-マウス骨格筋では、インスリン依存的グルコース取り込みが低下しているものの、インスリンシグナル経路に顕著な異常がみとめられない (Saitoh et al. 2018)。しかし、通常摂食条件下で、A1+/-マウス骨格筋でのグリコーゲン含量の異常増加が認められる一方、インスリン投与 1 時間後の骨格筋でのグリコーゲン含量の増加量 (de novo グリコーゲン合成) は低下していた。また、骨格筋ホモジネートのグリコーゲン合成酵素活性は、野生型では、グルコース 6-リン酸 (G6P) 濃度依存的に活性化されるのに対して、A1+/-マウスでは G6P 低濃度下において異常亢進し、G6P 高濃度下で上昇しなかった。すなわち、A1+/-マウス骨格筋ではグリコーゲン合成調節の異常が認められた。

1 週間の ALA 投与により、A1+/-マウス骨格筋における、上述のグリコーゲン合成異常 (グリコーゲン含量の異常増加、インスリン依存的 de novo グリコーゲン合成能の低下、グリコーゲン合成酵素活性の異常) は、ほぼ正常な状態へと回復した。以上の結果から、A1+/-マウス骨格筋では、グリコーゲン合成異常が糖代謝異常の主要な原因と推定された。

なお、マウス筋芽細胞 C2C12 株を利用して ALAS1 ノックダウン株を確立し、骨格筋細胞への分

化誘導系において、A1+/-マウス骨格筋と同様に、通常培養条件でのグリコーゲン含量の異常増加、およびインスリン依存的 *de novo* グリコーゲン合成能の低下を観察し、ALA 処理によりこれらの異常が回復することを確認した。

4-1-2: A1+/-マウスにおける骨格筋型グリコーゲン合成酵素 Gys1 のリン酸化異常と AMPK による影響 4-1-1 の結果から、A1+/-マウスの骨格筋型グリコーゲン合成酵素の活性調節の異常がALA 投与により可逆的に改善されることが推定された。これより、可逆的な Gys1 の化学修飾異常が原因の可能性を追究するため、質量分析により Gys1 を解析したところ、A1+/-マウス骨格筋では、Site2 とよばれる、マウス Gys1 の 8 番目のセリン残基 (Gys1 8S) のリン酸化修飾されたペプチド断片の割合が低下していることが明らかとなり、このリン酸化修飾の低下は ALA 投与により有意に回復することがわかった。

Gys1 8S のリン酸化によりグリコーゲン合成酵素活性は負に調節すること、また、このリン酸化が AMP 活性化リン酸化酵素 (AMPK) により行われることが報告されていることから、AMPK タンパク質発現および活性化状態 (リン酸化型の割合) を解析したところ、A1+/-マウス骨格筋では、AMPK の活性化型 (リン酸化型) の割合が低下しており、ALA 投与によりその低下が回復することを見出した。さらに、A1+/-マウス骨格筋では ATP レベルが増加しており、ALA 投与により ATP レベルの異常増加が正常化されており、AMPK の活性化の低下が観察されたと一致していた。AMPK 活性化剤であるメトホルミンおよび AICAR の単回投与後にインスリン付加試験を行ったところ、A1+/-マウスのインスリン応答性は野生型レベルまで回復した。また、C2C12 筋細胞分化誘導系においても、メトホルミンおよび AICAR は同様の効果を示し、さらに、C2C12 コントロール株に対する AMPK 阻害剤である Dorsomorphin 処理により、通常培養条件でのグリコーゲン含量の上昇とインスリン依存的グリコーゲン合成能の低下を認めた。

4-1-2: Gys1 8S マウスの確立とインスリン抵抗性 ゲノム編集技術により、リン酸化により、負に活性を調節する Gys1 の 8 番目のセリン (Gys1 8S) をアラニンに置換させ、リン酸化修飾を受けないマウス (Gys1 8SA) を作製し、インスリン付加試験を行ったところ、インスリン抵抗性を示した。さらに、骨格筋におけるグリコーゲン含量の異常増加が観察された。

以上の解析結果から、A1+/-マウス骨格筋での耐糖能異常・インスリン抵抗性をもたらす分子メカニズムは、グリコーゲン合成酵素の活性調節異常が原因と推定された。この研究成果については現在、投稿中である。ALA およびヘムの供給低下がグリコーゲン合成酵素の活性調節異常をもたらす分子メカニズムについては現在、解析中である。

4-2 A1+/-マウスでの糖新生能およびグルコース 6-脱リン酸化酵素活性の低下

4-2-1: A1+/-マウスでの糖新生能の低下 加齢 A1+/-マウス肝臓においても、骨格筋と同様に、グリコーゲン代謝異常、すなわち、通常摂食条件下でのグリコーゲン含量の異常増加が認められた。しかし、肝臓ホモジネートにおけるグリコーゲン合成酵素活性の解析から、骨格筋と同様の、G6P 低濃度下での活性の異常亢進は認められなかった。そこで、通常摂食条件下の A1+/-マウス肝臓でのグリコーゲン含量の異常増加が糖新生の低下によりもたらされる可能性を検証するため、A1+/-マウスでの糖新生を解析した。グルカゴン負荷試験およびピルビン酸負荷試験において、A1+/-マウスでは、ピルビン酸投与後の血糖値が野生型と比較して、低下しており、糖新生が低下していることが観察され、ALA 投与により、糖新生低下が部分的に回復した。

4-2-1: A1+/-マウス肝臓でのグルコース 6-脱リン酸化酵素活性の低下 糖新生では、解糖系の逆反応またはグリコーゲン分解により G6P が合成され、最終段階でグルコース 6-脱リン酸化酵素 (G6Pase) により生成されたグルコースが肝臓から血中へ移行する。G6Pase は糖新生の律速酵素であり、すでに G6Pase 触媒サブユニット (G6PC) mRNA レベルが低下していることを報告している (Saitoh et al.) ことから、肝臓ホモジネートでの G6Pase 活性を解析した。通常摂食条件下では、野生型および A1+/-マウスにおいて、G6Pase 活性はほぼ検出されなかったが、48 時間絶食後で、A1+/-マウスで G6Pase 活性が半減していることを認めた。この低下は ALA 投与により回復することを確認した。また、ヒト肝癌細胞 HepG2 株に、ヘム合成阻害剤サクシニルアセトン (SA) を処理してヘム欠乏を誘導し、かつ、低グルコース培養条件においても、SA 未処理群と比べ、G6Pase 活性の低下を認めた。なお、SA はヘム合成系酵素である ALA 脱水酵素 (ALAD) 阻害剤であり、ALAD は ALAS の次の段階を触媒していることから、SA 処理した細胞において、ALA 同時処理によってはヘム欠乏を改善できない。

以上の結果から、A1+/-マウスでは、肝臓での G6Pase 活性制御異常 (誘導低下) により、糖新生能が低下しており、グリコーゲン分解が抑制されるため、肝臓でのグリコーゲンの過剰蓄積が惹起されることが示唆された。現在、G6Pase 触媒ドメイン (G6PC) タンパク質の質量分析を行っており、その制御異常の分子メカニズムの解明を進めている。

4-3 A1+/-マウス膵臓でのインスリン分泌低下

4-3-1: A1+/-マウス分離膵島におけるグルコース刺激インスリン分泌能の低下 加齢 A1+/-マウスではインスリン抵抗性を発症するにもかかわらず、グルコース負荷時の血中インスリンレベルの代償的な上昇は認められず (Saitoh et al. 2018)、インスリン合成分泌に異常がある可能

性が疑われた。そこで、分離膵島を用いて、グルコース刺激インスリン分泌試験を行ったところ、グルコース 12.5mM 刺激でのインスリン分泌が A1+/- マウスで低下していた。

4-3-2: A1+/- マウス膵臓での膵島密度の増加 A1+/- マウスにおいて、分離膵島実験ではインスリン分泌の低下が認められたにもかかわらず、グルコース負荷時の血中インスリンレベルが野生型と同レベルであったことから、代償的な膵島細胞の増加の可能性を検討するため、膵臓切片の HE 染色での画像解析を行った。A1+/- マウスでは、膵島平均断面積はやや低下していたものの、膵島密度が増加しており、膵島単位断面積あたりの膵島の占める比率は野生型と比較して、増加していることが判明した。この結果により、A1+/- マウス膵臓で、インスリン抵抗性に対して、部分的には代償的な反応が起こっていることが示された。

4-3-3: A1+/- マウス分離膵島のインスリン含量の解析 分離膵島を溶解して、1 個あたりのインスリン含量を測定したところ、A1+/- マウスは野生型と同等であった。一方、分離膵島に対する KCl 刺激インスリン分泌能においても、A1+/- マウスは野生型と同等であった。これらの結果から、A1+/- マウス膵細胞では、インスリン量の低下ではなく、ATP 感受性カリウムチャネルより前の経路での異常により、グルコース刺激インスリン分泌能の低下が惹起されていることが示唆された。

4-3-4: A1+/- マウス分離膵島におけるミトコンドリア機能の解析 加齢 A1+/- マウス骨格筋ではミトコンドリアゲノムレベルの低下が認められていた (Saitoh et al. 2018) ことから、分離膵島におけるミトコンドリアゲノムレベルを解析したが、A1+/- マウスと野生型に顕著な差は認められなかった。しかし、ヘムレベルの低下がミトコンドリア呼吸活性の低下し、ATP が十分に合成されないため、ATP 感受性カリウムチャネル以降の経路で異常が惹起され、インスリン分泌が抑制される可能性は十分に考えられる。そこで、細胞呼吸活性測定装置(クリノ社製)を用いて、分離膵島の呼吸活性を測定したところ、A1+/- マウスで低下していることが認められた。

以上の結果から、A1+/- マウス膵細胞ではミトコンドリア呼吸活性の低下により、インスリン分泌能の低下が惹起されていることが示唆された。

4-4 A1+/- マウス骨格筋および肝臓における加齢依存的フリーヘムレベルの低下 (Koen et al 2021)

4-4-1: トータルヘムレベルではなくフリーヘムレベルが加齢依存的に低下する A1+/- マウスは、加齢依存的に耐糖能異常・インスリン抵抗性を発症し、ALA 投与によりその異常から回復するにもかかわらず、加齢 A1+/- マウス骨格筋のトータルヘムレベルの低下は認められなかった (Saitoh et al. 2018)。そこで、加齢依存的に低下しているのは、調節性のタンパク質に結合していない、あるいは弱く結合しているヘム画分、すなわち、フリーヘムレベルであるとの仮説を検証するため、中性アセトン抽出法 (Espinosa et al 2012) を利用して、骨格筋と肝臓でのフリーヘムレベルおよびトータルヘムレベルを定量した。トータルヘムレベルでは、野生型、A1+/- マウスともに、加齢依存的な低下は認められず、野生型と比較して、A1+/- マウスの低下も認められなかった。一方、フリーヘムレベルでは、加齢依存的な低下を野生型、A1+/- マウスともに示し、加齢マウスにおいて、野生型と比較して、A1+/- マウスの低下が認められた。一方、ALA 投与の効果は、骨格筋と肝臓で異なり、骨格筋ではトータルヘムレベル、フリーヘムレベルともに増加したのに対し、肝臓ではフリーヘムレベルの上昇は認められず、ほぼ変化しないのに対し、トータルヘムレベルは逆に低下していた。

本研究において、肝臓のトータルヘムレベル、フリーヘムレベルを解析するにあたり、赤血球ヘモグロビン由来のヘムのコンタミネーションを低下させるため、ヘパリン PBS 灌流により赤血球を除去した肝臓を利用した。

4-4-2: ALAS1 mRNA 発現の加齢依存的低下 ALAS1 mRNA レベルの加齢依存的低下は A1+/- マウスのみで有意に認められ、野生型では低下傾向はあるものの有意な差は無かった。また、若齢マウスでは、A1+/- マウスの肝臓 ALAS1 mRNA レベルは、野生型とほぼ同レベルであり、mRNA レベルでの、ヘムによるネガティブフィードバック制御が働いていると推定されたが、A1+/- マウスの骨格筋 ALAS1 mRNA レベルは野生型のほぼ半分であり、同制御を受けていないことが示唆された。加齢マウスにおいては、A1+/- マウスの肝臓 ALAS1 mRNA レベルも半減しており、加齢により同制御が機能しなくなることが示唆された。ALAS1 mRNA レベルの加齢依存的低下は、フリーヘムレベルの加齢依存的低下とほぼ同期しており、ALAS1 mRNA レベルの加齢依存的低下がフリーヘムレベルの加齢依存的低下を惹起する、主要な要因であることが推測される。

4-4-3: HO-1 発現レベルとフリーヘムレベル・トータルヘムレベルの関係 ヘム分解酵素ヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) mRNA 発現はヘム結合性転写因子 Bach1 による転写抑制がヘム依存的に解除され、Nrf2 により転写活性化されること、ヘム依存的な調節を受けることが報告されている。また、Bach1 を制御するヘムは調節性ヘムであるフリーヘムとされていることから、HO-1 mRNA レベルはフリーヘム依存的に制御を受けると考えられる。HO-1 mRNA レベルを解析することで、本研究のフリーヘムレベルの解析結果の妥当性を検証したところ、HO-1 mRNA レベルの加齢依

的变化は、ほぼフリーヘムレベルと同期していることが明らかとなった。

H0-1 タンパク質レベルをウェスタンブロットにより解析したところ、肝臓での発現は骨格筋の150倍以上であったことから、ALA投与により、A1+/-マウス肝臓では、フリーヘムレベル・トータルヘムレベルが、非投与群と同等あるいは減少していた原因は、ALA投与により誘導されたH0-1によるヘム分解の亢進が原因と推定された。

今後は、加齢依存的フリーヘム低下をもたらすALAS1 mRNAレベルの加齢依存的低下をもたらす分子メカニズムの解明を行う予定である。

参考文献

S. Saitoh, S. Okano, H. Nohara, H. Nakano, N. Shirasawa, A. Naito, M. Yamamoto, V.P. Kelly, K. Takahashi, T. Tanaka, M. Nakajima, O. Nakajima, 5-aminolevulinic acid (ALA) deficiency causes impaired glucose tolerance and insulin resistance coincident with an attenuation of mitochondrial function in aged mice, *PLoS One* 13 (2018) 1-20, doi:10.1371/journal.pone.0189593.

K. van Wijk, T. Akabane, T. Kimura, S. Saitoh, S. Okano, V.P. Kelly, M. Takagi, K. Kodama, K. Takahashi, T. Tanaka, M. Nakajima, O. Nakajima, Heterozygous disruption of ALAS1 in mice causes an accelerated age-dependent reduction in free heme, but not total heme, in skeletal muscle and liver, *Arch. Biochem. Biophys.* 2021 697 (2021) 108721, doi: 10.1016/j.abb.2020.108721.

N.A. Espinas, K. Kobayashi, S. Takahashi, N. Mochizuki, T. Masuda, Evaluation of unbound free heme in plant cells by differential acetone extraction, *Plant Cell Physiol.* 53 (2012) 1344-1354. <https://doi.org/10.1093/pcp/pcs067>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 中島修	4. 巻 29
2. 論文標題 糖尿病治療薬5 アミノレブリン酸(ALA)によるアンチエイジング作用の可能性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本マススクリーニング学会誌	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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13件（うち招待講演 3件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Koen van Wijk, Shinichi Saitoh, Tomohiro Kimura, Satoshi Okano, Ken Kodama, Kiwamu Takahashi, Tohru Tanaka, Motowo Nakajima, Osamu Nakajima
2. 発表標題 Age-dependent decrease in ALAS1 mRNA expression and decreased gluconeogenesis in ALAS1+/- mice.
3. 学会等名 7th International ALA and Porphyrin Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuya Takeda, Koen van Wijk, Tomohiro Kimura, Satoshi Okano, Shinichi Saitoh, Hiroaki Yamaguchi, Ken Kodama, Kiwamu Takahashi, Tohru Tanaka, Motowo Nakajima, Osamu Nakajima
2. 発表標題 Impaired glucose-stimulated insulin secretion in 5-aminolevulinic acid synthase 1 (ALAS1) gene knockout mice.
3. 学会等名 7th International ALA and Porphyrin Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島修
2. 発表標題 生体内での5 アミノレブリン酸 (ALA) 欠乏により惹起される、糖代謝およびミトコンドリアの異常
3. 学会等名 学術賞受賞講演 第9回ポルフィリン-ALA学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島修
2. 発表標題 加齢性インスリン抵抗性発症に関わる、ヘムによるAMPKシグナルを介したグリコーゲン合成調節機構
3. 学会等名 第17回レドックス・ライフィノベーションシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 斉藤真一 , Koen van Wijk , 木村朋寛 , 岡野聡 , 尾崎司 , 山本雅之 , 高橋究 , 田中徹 , 中島元夫 , 浅尾裕信 , 中島修
2. 発表標題 ALA合成不全マウスでの糖代謝異常の分子機構解析.
3. 学会等名 第9回ポルフィリン - ALA学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島修 , 斉藤真一 , Koen van Wijk , 木村朋寛 , 岡野聡 , 尾崎司 , 山本雅之 , 浅尾裕信 , 高橋究 , 田中徹 , 中島元夫
2. 発表標題 生体内のヘム欠乏は、ATP代謝異常によるグリコーゲン合成異常のため、耐糖能異常・インスリン抵抗性を発症させる
3. 学会等名 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 中島修 , 斉藤真一 , Koen van Wijk , 木村朋寛 , 岡野聡 , 尾崎司 , 山本雅之 , 浅尾裕信 , 高橋究 , 田中徹 , 中島元夫
2. 発表標題 ヘム欠乏マウスは、ATPKシグナル低下を介して、骨格筋でのグリコーゲン合成異常が惹起され、インスリン抵抗性を発症する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島修, 斉藤真一, 木村朋寛, 尾崎司, 高橋究, 田中徹, 中島元夫
2. 発表標題 糖代謝改善薬5-アミノレブリン酸(5-ALA)はアンチエイジングの決定打になりうるか?!
3. 学会等名 第45回日本マスキニング学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中島修, 斉藤真一, 木村朋寛, 尾崎司, 高橋究, 田中徹, 中島元夫
2. 発表標題 ALA欠乏マウスにおける糖代謝異常の発症メカニズムの解析
3. 学会等名 第8回ポルフィリン-ALA学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斉藤真一, 木村朋寛, 尾崎司, 高橋究, 田中徹, 中島元夫, 中島修
2. 発表標題 ALA欠乏マウスにおける糖代謝異常の発症メカニズムの解析
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斉藤真一, 尾崎司*, 木村朋寛, 岡野聡, 山本雅之, 浅尾裕信, 高橋究, 田中徹, 中島元夫, 中島修
2. 発表標題 ALA合成不全マウスにおける糖代謝異常の分子機構解析
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Saitoh S, Tsukasa O*, van Wijk K, Kimura T, Okano S, Shirasawa N, Yamamoto M, Kelly VP, Takahashi K, Tanaka T, Nakajima M, Nakajima O
2. 発表標題 Pathogenesis of impaired glycogen metabolism leading to insulin Resistance in ALA-deficient mice
3. 学会等名 6th International ALA and Porphyrin Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakajima O, Saitoh S, Kimura T, Tsukasa O, Kelly VP, Takahashi K, Tanaka T, Nakajima M
2. 発表標題 Heme Deficiency Causes impaired Glycogen Synthesis in Skeletal Muscle, Leading to Insulin Resistance
3. 学会等名 78th Scientific Sessions American Diabetes Association (国際学会)
4. 発表年 2018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

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