

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24380152

研究課題名(和文)ジアシルグリセロールキナーゼによる新たな糖尿病発症機構の解明とその解除薬の開発

研究課題名(英文) Analysis of insulin resistance through DGK α and development of anti-diabetic medicine

研究代表者

伯野 史彦 (Hakuno, Fumihiko)

東京大学・農学生命科学研究科・助教

研究者番号：30282700

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、DGK α が IRS-1 と結合することによって、既知のインスリンシグナル活性化とは独立に GLUT4 の細胞膜移行を制御していることを明らかにした。さらに、DGK α 結合タンパク質である PIP5K1 β は DGK α と結合することによって GLUT4 の細胞膜移行を促進していることが明らかとなった。

IRS-1 と DGK α の結合を検出する ELISA キットを用いて、IRS-1 と DGK α の結合を阻害する低分子化合物を 30 種類以上単離した。そのうちの一つの化合物 A は、細胞に添加することによって、IRS-1 と DGK α の結合を阻害し、TNF- α によって誘導されたインスリン抵抗性を解除することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We showed that DGK α regulates insulin-induced GLUT4 translocation to PM in a canonical insulin-signal independent manner. In addition, DGK α -associated protein, PIP5K1 β modulates GLUT4 translocation in a similar mechanism as DGK α .

By using ELISA kit, we succeeded to identify around 30 small compounds which inhibit the interaction between IRS-1 and DGK α . Addition of one of these compounds, Compound A, inhibited the interaction between IRS-1 and DGK α in HEK293T cells. Moreover Compound A addition recovered TNF- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes.

研究分野：分子内分泌制御学

キーワード：インスリン 糖尿病 糖輸送担体 ジアシルグリセロールキナーゼ インスリン抵抗性 低分子化合物

1. 研究開始当初の背景

インスリンは広範な生理活性を持った同化ホルモンで、特に糖代謝の制御に重要な役割を果たしている。インスリンは血中のグルコース濃度上昇に反応して膵臓細胞から分泌され、筋・脂肪細胞などに作用してグルコースを細胞内に取り込み、血中グルコース濃度（血糖値）の恒常性を保っている。2型糖尿病ではこの恒常性が保たれず、血糖値が上昇するが、その原因のひとつとして、インスリンが存在するにもかかわらず、生理活性が発現されない、いわゆる「インスリン抵抗性」が挙げられる。このため、インスリン抵抗性の発生機序を明らかにすることは2型糖尿病の治療薬開発のために必須で、鋭意研究が進められてきたが、未だに不明な点が多い。

一般に、インスリンが脂肪・筋など標的組織の細胞膜上に存在する受容体に結合すると、受容体に内蔵されたチロシンキナーゼが活性化され、インスリン受容体基質（IRS）をチロシンリン酸化する。IRSのリン酸化されたチロシン残基を認識して、SH2ドメインを持つシグナル分子が結合し、PI 3-kinaseカスケードなど様々な下流シグナルを活性化する。このようなカスケードの活性化がインスリンの広範な生理活性が発現するために必要であると考えられている。特に脂肪や筋では、インスリンによるPI 3-kinaseカスケードの活性化に伴い、GLUT4が細胞膜に移行し、グルコースを細胞内に取り込むと考えられている。

これまで、申請者らはインスリン抵抗性の発症時におけるIRSの生理機能の調節に注目して研究を進めてきた。その解析過程で、IRSはインスリン刺激を受ける以前から様々なタンパク質と相互作用しており、これらのタンパク質群がインスリン活性の制御に重要な役割を果たしていることを見出した（Hakuno et al. *Frontiers Endocrinology* 2015）。最近もIRS結合タンパク質であるGKAP42やNedd4がIRSの受容体からのチロシンリン酸化のされやすさを調節していることを示すことができた（Ando et al. *JBC* 2015, Fukushima et al. *Nat. Commun.* 2015）。さらに申請者らはIRS結合タンパク質の同定を進め、ジアシルグリセロールキナーゼ（DGK）の単離に成功した。DGKはジアシルグリセロール（DAG）をリン酸化し、ホスファチジン酸（PA）を産生する酵素で、周辺のDAGとPAの量比を調節することが知られている。DAGやPAは様々な酵素のセカンドメッセンジャーとして働いており、DAGやPAによって活性化される酵素の多くはDGKと直接結合している。このためIRSと結合

しているDGK量が変化すると、IRS周辺で活性化される酵素群が変化すると推定される。様々な研究成果から、IRS-1と結合したDGKがGLUT4の細胞膜移行を阻害していること、IRS-1から遊離したDGKがGLUT4の細胞膜移行を促進すること、TNF- α など、インスリン抵抗性を発生させるサイトカイン処理によって、IRS1とDGKの結合量が増加することが明らかとなった。

2. 研究の目的

そこで本研究では、IRS-1と結合したDGKがGLUT4の細胞膜移行を抑制する分子機構およびIRS-1から遊離したDGKがGLUT4の細胞膜移行を促進する分子機構を解明する。最終的には、我々の提唱した機序で発症したインスリン抵抗性を解除する低分子化合物を探索し、抗糖尿病薬として機能することを証明する。この研究が成就すれば、これまでに知られていないインスリン抵抗性の新しい発症機構を提唱でき、学術的な価値が高い。また、今までにない抗糖尿病薬の開発が期待され臨床応用研究としても意義深い研究といえる。

3. 研究の方法

DGKがGLUT4の細胞膜移行を制御している分子メカニズムを解明するため、DGKの発現抑制細胞でのインスリンシグナルの活性化を調べた。

また、これまでに多くのタンパク質がDGK結合タンパク質として同定されている。そこでこれらのタンパク質を発現抑制して、GLUT4の細胞膜移行を制御するようなDGK結合タンパク質を探索する。

これまで、IRS-1と結合したDGKは、GLUT4の細胞膜移行を阻害することを示している。そこで、IRS-1とDGKの結合量を検出するELISAキットを作製し、これを用いて、DGKとIRS-1の結合を阻害するような低分子化合物を単離する。これらの低分子化合物を細胞に添加することによって、TNF- α によって誘導されたインスリン抵抗性が解除されることを明らかにする。

4. 研究成果

まず、DGKがIRS-1と結合してGLUT4の細胞膜移行を促進する分子機構を解明するため、DGKを発現抑制してインスリンシグナルの活性化を測定した。その結果、GLUT4の細胞膜移行は抑制するが、インスリンシグナルの活性化は変化が認められなかった。一方で、別のIRS結合タンパク質であるGKAP42やNedd4は発現抑制することによってIRSのチロシンリン酸化が抑制され、下流インスリ

ンシグナルの活性化が抑制された。この結果は、DGK は GKAP42 や Nedd4 とは異なる機構、すなわち、既知のインスリンシグナル活性化 (PI 3-kinase カスケードの活性化) とは独立に GLUT4 の細胞膜移行を制御していることを示している。

続いて、DGK が GLUT4 の細胞膜移行をインスリンシグナル非依存的に制御する分子機構を解明するため、DGK と結合するタンパク質の探索を行った。その結果、GLUT4 の細胞膜移行を制御する DGK 結合タンパク質として PIP5K1 を同定した。このタンパク質の発現抑制によって GLUT4 の細胞膜移行は阻害され、過剰発現によって促進された。さらに詳細な研究成果から、PIP5K1 は DGK と結合することによって GLUT4 の細胞膜移行を促進していることが明らかとなった。

次に IRS-1 と DGK の結合を検出する ELISA キットを用いて、IRS-1 と DGK の結合を阻害する低分子化合物を 30 種類以上単離した。そのうちの一つの化合物 A は、細胞に添加することによって、IRS-1 と DGK の結合を阻害することが明らかになった。さらに、TNF- α によって誘導されたインスリン抵抗性が化合物 A を添加することによって解除された。

このように低分子化合物 A はインスリン抵抗性を解除することが可能であり、抗糖尿病薬の有力な候補となる。この研究成果から、これまでに知られていない DGK によるインスリン抵抗性の新しい発症機構を提唱することができた。また、この低分子化合物を標的とした、今までにない抗糖尿病薬の開発が期待される。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 18 件)

- 1) 高橋伸一郎、福嶋俊明、安藤泰年、伯野史彦 2016 インスリン受容体基質を含む巨大分子複合体を介した新しいインスリン様活性調節機構 バイオサイエンスとインダストリー 74: 21-25
- 2) Ozaki Y, Saito K, Nakazawa K, Konishi M, Itoh N, Hakuno F, Takahashi S-I, Kato H, *Takenaka A. 2015 Rapid increase in fibroblast growth factor 21 in protein malnutrition and its impact on growth and lipid metabolism. *Br J Nutr.* 114:1410-8. doi: 10.1017/S0007114515002846
- 3) Hakuno F, Fukushima T, Yoneyama Y, Kamei H, Ozoe A, Yoshihara H, Yamanaka D, Shibano T, Sone-Yonezawa M, Yu BC, Chida K, *Takahashi S-I. 2015 The novel functions of high-molecular-mass complexes containing IRSs in mediation and modulation of insulin-like activities: Emerging concept of

- diverse functions by IRS-associated proteins. *Frontiers in Endocrinology* 6, DOI:10.3389/fendo.2015.00073 (査読あり)
- 4) Fukushima T, Yoshihara H, Furuta H, Kamei H, Hakuno F, Luan J, Duan C, Saeki Y, Tanaka K, Iemura S, Natsume T, Chida K, Nakatsu Y, Kamata H, Asano T, *Takahashi S-I. 2015 Nedd4-induced monoubiquitination of IRS-2 enhances IGF signalling and mitogenic activity. *Nat Commun* 6:6780. doi: 10.1038/ncomms7780.
 - 5) Lanzerstorfer P, Yoneyama Y, Hakuno F, Müller U, Höglinger O, Takahashi S-I, *Weghuber J. 2015 Analysis of insulin receptor substrate signaling dynamics on microstructured surfaces. *FEBS J* 282:987-1005. doi:10.1111/febs.13213.
 - 6) Ando Y, Shinozawa Y, Iijima Y, Yu BC, Sone M, Ooi Y, Watanaka Y, Chida K, *Hakuno F, Takahashi S-I. 2015 TNF- α -induced repression of GKAP42 protein levels through cGMP-dependent kinase (cGK)-I α causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem.* 290:5881-92. doi: 10.1074/jbc.M114.624759.
 - 7) Toyoshima Y, Tokita R, Taguchi Y, Akiyama-Akanishi N, Takenaka A, Kato H, Chida K, Hakuno F, Minami S, *Takahashi S-I. 2014 Tissue-specific effects of protein malnutrition on insulin signaling pathway and lipid accumulation in growing rats. *Endocr J.* 61:499-512.
 - 8) Ozaki Y, Takeda T, Akiyama-Akanishi N, Hakuno F, Toyoshima Y, Takahashi S-I, *Takenaka A. 2014 Insulin injection restores increased insulin receptor substrate (IRS)-2 protein during short-term protein restriction but does not affect reduced insulin-like growth factor (IGF)-I mRNA or increased triglyceride accumulation in the liver of rats. *Biosci. Biotech. Biochem.* 78: 130-138.
 - 9) Ozoe A, Sone M, Fukushima T, Kataoka N, Chida K, Asano T, Hakuno F, *Takahashi S-I. 2014 IRS-1 associates with small nucleolar RNA which contributes to ribosome biogenesis. *Frontiers in Endocrinology* 5: Article 24, 1-12
 - 10) Kaneko M, Hakuno F, Kamei H, Yamanaka D, Chida K, Minami S, Coe RI, *Takahashi S-I. 2014 Steroid hormones are novel nucleoside transport inhibitors by competition with nucleosides for their transporters. *Biochem Biophys Res Commun* 443: 505-510.
 - 11) Liu C, Luan J, Bai Y, Li Y, Lu L, Liu Y, Hakuno F, Takahashi S-I, Duan C, *Zhou J. 2014 Aspp2 negatively regulates body growth but not developmental timing by modulating IRS signaling in zebrafish embryos. *Gen*

- Comp Endocrinol. 197: 82-91. doi: 10.1016/j.ygcn.2013.12.006.
- 12) Lee A, Hakuno F, Northcott P, Pessin JE, *Adcock MR. 2013 Nexilin, a Cardiomyopathy-Associated F-Actin Binding Protein, Binds and Regulates IRS1 Signaling in Skeletal Muscle Cells. *PLoS One*. 8:e55634. doi: 10.1371/journal.pone.0055634.
 - 13) Yoneyama Y, Matsuo M, Take K, Kabuta T, Chida K, Hakuno F, *Takahashi S-I. 2013 AP-1 complex regulates endosomal localization of insulin receptor substrate-1 required for insulin-like growth factor-I-dependent DNA synthesis. *Mol. Cell Biol*. 33(10):1991-2003.
 - 14) Ozoe A, Sone M, Fukushima T, Kataoka N, Arai T, Chida K, Asano T, Hakuno F, *Takahashi S-I. 2013 Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1) Forms a Ribonucleoprotein Complex Associated with Polysomes. *FEBS Lett*. 587(15):2319-24. doi: 10.1016/j.febslet.2013.05.066.
 - 15) Fukushima T, Nakamura Y, Yamanaka D, Shibano T, Chida K, Minami S, Asano T, Hakuno F, *Takahashi S-I. 2012 PI 3-kinase activity bound to IGF-I receptor, which is continuously sustained by IGF-I stimulation, is required for IGF-I-induced cell proliferation. *J. Biol. Chem*. 287: 29713-21. doi: 10.1074/jbc.M112.393074.
 - 16) Yoshihara H, Fukushima T, Hakuno F, Saeki Y, Tanaka K, Ito A, Yoshida M, Iemura S, Natsume T, Asano T, Chida K, Girnita L, Takahashi SI. 2012 insulin/IGF stimulation abrogates an association between a deubiquitinating enzyme USP7 and insulin receptor substrates (IRSs) followed by proteasomal degradation of IRSs *Biochem. Biophys. Res. Commun*.423: 122-127. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.05.093.
 - 17) Nakae J, Cao Y, Hakuno F, Takemori H, Kawano Y, Sekioka R, Abe T, Kiyonari H, Tanaka T, Sakai J, Takahashi SI, Itoh H 2012 Novel repressor regulates insulin sensitivity through interaction with Foxo1 *EMBO J*. 31: 2275-2295 doi: 10.1038/emboj.2012.97.
 - 18) Yamanaka D, Akama T, Fukushima T, Nedachi T, Kawasaki C, Chida K, Minami S, Suzuki K, Hakuno F, Takahashi SI 2012 PI 3-kinase-binding protein, PI3KAP/XB130, is required for cAMP-induced amplification of IGF mitogenic activity in FRTL-5 thyroid cells. *Mol. Endocrinol*.26: 1043-55 doi: 10.1210/me.2011-1349.
- [学会発表] (計 30 件)
- 1) Hiroki Nishi, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi “Fatty liver caused by acute amino acid deficiency” International Seminar: Current boundaries of the expanding landscape of insulin-like activities and beyond 24th September 2015 (Cajal Institute, Madrid, Spain)
 - 2) Yuuki Gouda, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi “Lipid accumulation in muscle by chronic amino acid deficiency” International Seminar: Current boundaries of the expanding landscape of insulin-like activities and beyond 25th September 2015 (Cajal Institute, Madrid, Spain)
 - 3) Fumihiko Hakuno, Yousuke Yoneyama, Shin-Ichiro Takahashi “Negative feedback regulation of IGF-I receptor internalization by insulin receptor substrates” International Seminar: Current boundaries of the expanding landscape of insulin-like activities and beyond 25th September 2015 (Cajal Institute, Madrid, Spain)
 - 4) Bu-Chin Yu, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi “Insulin receptor substrates-associated proteins which are related with insulin resistance”, International Seminar: Current boundaries of the expanding landscape of insulin-like activities and beyond 24th-26th September 2015 (Cajal Institute, Madrid, Spain)
 - 5) Mami Horiuchi, Tomoya Takeda, Yori Ozaki, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi, Asako Takenaka. Effect of branched-chain amino acids on insulin secretion during feeding. 12th Asian Congress of Nutrition. 14-18 May, 2015 (Yokohama, Japan)
 - 6) Yosuke Yoneyama, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi. IRS-1 is a negative feedback regulator of IGF-I receptor internalization via interaction with AP-2 clathrin adaptor complex. Gordon Research Conference: IGF & Insulin System in Physiology & Disease, March 8-13, 2015. Ventura, CA. Oral Presentation.
 - 7) Fumihiko Hakuno, Ting-Yu Liu T, M Kakino, Hitoshi Fujimoto, Yasutoshi Ando, Kazuhiro Chida, Shin-Ichiro Takahashi. DGK and PIP5K1 cooperatively enhanced insulin-induced glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. Gordon Research Conference: IGF & Insulin System in Physiology & Disease, March 8-13, 2015. Ventura, CA. Poster Presentation.
 - 8) Bu Chin Yu, Yasutoshi Ando, Yuko Obata, Asako Takenaka, Kazuhiro Chida, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi Lipopolysaccharide (LPS) treatment increased the protein levels of GKAP42 (42-kDa cGMP-dependent protein kinase anchoring protein) followed by inhibition of glucose transporter (GLUT) 4 translocation to the plasma membrane and glucose uptake in adipocytes. Poster presentation. 7th

- International Congress of the GRS and IGF Society 15-18 October 2014 (Singapore)
- 9) Fumihiko Hakuno, Yosuke Yoneyama, Atsufumi Ozoe, Shin-Ichiro Takahashi. Constitutive IRS1 expression causes cell competition, leading to defect in myogenic differentiation. Poster presentation. 7th International Congress of the GRS and IGF Society 15-18 October 2014 (Singapore)
- 10) Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi. Phospho-tyrosine independent roles of insulin receptor substrates. International Seminar “Evolution of Insulin-like Peptides and Their Function: Development, Growth, Metabolism and Ageing” sponsored by Core-to-Core Project by JSPS “New Insights into the Molecular Basis of Prevention of Diseases in the Aging Society Caused by Modulation of Insulin-Like Activities” 11th October 2014 (Nakashima Hall, The University of Tokyo)
- 11) Fumihiko Hakuno, Yosuke Yoneyama, Kazuhiro Chida, Shin-Ichiro Takahashi. Constitutive IRS1 expression suppressed cell invasion and migration, leading to inhibition of myogenesis in L6 myoblasts. 2013 ASCB Annual Meeting December 14-18, 2013 (New Orleans, LA, USA)
- 12) Yosuke Yoneyama, Kazuhiro Chida, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi. Roles of insulin receptor substrate-1 interacting with clathrin adaptor AP-2 complex at submembranous actin cytoskeleton. 2013 ASCB Annual Meeting December 14-18, 2013 (New Orleans, LA, USA)
- 13) Fumihiko Hakuno, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi. Constitutive IRS-1 expression suppressed cell invasion, leading to inhibition of myogenesis. INTERNATIONAL OPEN WORKSHOP “Emerging Paradigms of Insulin-Like Activities in Physiology & Disease: From Pathophysiology to Targeted Therapy” August 14th, 2013 (Karolinska Institute, Stockholm, Sweden)
- 14) Takayuki Yano, Yosuke Yoneyama, Toshiaki Matsui, Hiroshi Okajima, Kazuhiro Chida, Fumihiko Hakuno, Shin-Ichiro Takahashi. Roles of Insulin Receptor Substrate Complexes Containing Rabankyrin-5 in Insulin-Like Growth Factor-I-Induced Macropinocytosis. ENDO2013 Late-Breaking Abstract. Oral presentation. 15th June, 2013 (San Francisco, CA, USA)
- 15) Fumihiko Hakuno, Diacylglycerol kinase ζ , a novel binding partner of insulin receptor substrates, negatively modulated GLUT4 translocation in 3T3-L1 adipocytes. 6th GRS-IGF Poster presentation. 19th, October, 2012 (Munich, Germany)
- 16) 高橋伸一郎, 伯野史彦, 安藤康年 巨大なシグナル分子複合体 IRSome がインスリン活性の調節に果たす新しい役割 ワークショップ第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、神戸ポートアイランド H27.12.2
- 17) 合田祐貴、西宏起、山中大介、亀井宏泰、山内啓太郎、勝俣昌也、潮秀樹、加藤久典、千田和広、伯野史彦、高橋伸一郎 食餌中の全アミノ酸やリジンの不足は筋肉への脂肪蓄積を誘導する 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、神戸ポートアイランド H27.12.1-4
- 18) 西宏起、山中大介、亀井宏泰、森友美、豊島由香、竹中麻子、潮秀樹、千田和広、伯野史彦、高橋伸一郎 アミノ酸欠乏をシグナルとした肝臓特異的な脂質蓄積の新機構の解明 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、神戸ポートアイランド H27.12.1-4
- 19) 米山鷹介、千田和広、伯野史彦、高橋伸一郎 クラスリンアダプタータンパク質 AP-2 と IRS-1 の相互作用が IGF-I 受容体のエンドサイトーシスを阻害する 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、神戸ポートアイランド H27.12.1-4
- 20) 臼井杏美、米山鷹介、千田和広、高橋伸一郎、伯野史彦 筋分化過程で IRS-1 の発現量の違いが細胞競合を引き起こす 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、神戸ポートアイランド H27.12.1-4
- 21) Yu BC, Liu TY, Ando Y, Ito A, Yoshida M, Hakuno F, Chida K, Takahashi S-I The protein or compound that inhibits interaction between DGK ζ and IRS-1 restore the TNF- α -induced suppression of glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. 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、神戸ポートアイランド H27.12.1-4
- 22) 渡部千尋、久保真実子、米澤(曾根)芽里、伯野史彦、高橋伸一郎 GLUT4 のセリンリン酸化が糖膜透過能に果たす役割 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、神戸ポートアイランド H27.12.1-4
- 23) 伯野史彦、米山鷹介、臼井杏美、高橋伸一郎 IRS1 を恒常的に発現した L6 筋芽細胞は細胞競合を引き起こし、筋分化が抑制される 第四回細胞競合コロキウム、北海道大学・札幌、口頭発表 H27.3.12
- 24) 臼井杏美、伯野史彦、米山鷹介、高橋伸一郎 IRS-1 の細胞膜への恒常的発現が骨格筋分化に及ぼす影響の解析 第四回細胞競合コロキウム、北海道大学・札幌、口頭発表 H27.3.12
- 25) 伯野史彦、米山鷹介、臼井杏美、尾添淳文、高橋伸一郎 IRS1 を恒常的に発現した L6 筋芽細胞は、細胞競合を引き起こし、

筋分化が抑制される Poster presentation 第
37 回日本分子生物学会年会 横浜
H26.11.25

- 26) 曽根芽里、笠原浩平、千田和広、伯野史彦、高橋伸一郎 脂肪細胞のインスリン依存性糖輸送機構における新規 Akt 基質の生理的意義 第 8 7 回日本内分泌学会、福岡 H26. 4. 25
- 27) 高橋伸一郎、久保真実子、渡部千尋、笠原浩平、曽根芽里、千田和広、伯野史彦 インスリン抵抗性発生の新しい機序としての GLUT4 のセリンリン酸化 第 51 回日本臨床分子医学会学術集会、東京国際フォーラム、東京 H26.4.11
- 28) 米山鷹介、鏑延淳一、木田友佳子、福嶋俊明、関根史織、浅野知一郎、千田和広、武田弘資、伯野史彦、高橋伸一郎 ミトコンドリア局在型フォスファターゼ PGAM5 は、インスリン受容体基質のセリン/スレオニンリン酸化と安定性の調節に機能している 第 36 回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド H25.12.3-6
- 29) 劉亭好、柿野衛、富士本仁、伊藤昭博、吉田稔、千田和広、伯野史彦、高橋伸一郎 IRS 結合タンパク質、DGK ζ を介した新しい糖取り込みの調節機構 第 36 回日本分子生物学会年会 第 36 回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド H25.12.3-6
- 30) 藤枝久美子、米山鷹介、伊藤明博、吉田稔、千田和広、伯野史彦、高橋伸一郎 IRS-1 のアセチル化酵素と脱アセチル化酵素の特定 第 65 回日本細胞生物学会大会、ウインクあいち、名古屋 H25.6.22

〔図書〕(計 2 件)

- 1) 高橋伸一郎、金子元、竹中麻子、東祐輔、尾添淳文、伯野史彦 2013 酸化ストレスとインスリン様活性の相互作用が健康寿命延伸に果たす役割 医学のあゆみ 8:
- 2) 高橋伸一郎、伯野史彦、亀井宏泰、Leonard Girmata、Ignacio Torres-Aleman、東祐輔、福嶋俊明、柴野卓志、尾添淳文、山中大介 2013 解説：インスリン様活性と高齢化社会で克服すべき疾病 化学と生物 51: 389-399.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)
取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
東京大学大学院農学生命科学研究科 研究成果
<http://www.a.u-tokyo.ac.jp/topics/2015/20150409-1.html>
動物細胞制御学研究室ホームページ
<http://endo.ar.a.u-tokyo.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

伯野 史彦 (HAKUNO, Fumihiko)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・助教
研究者番号：30282700

(2) 研究分担者

伊藤 昭博 (ITO, Akihiro)
独立行政法人理化学研究所・吉田化学遺伝学研究室・専任研究員
研究者番号：40391859

(3) 連携研究者

高橋 伸一郎 (TAKAHASHI, Shin-Ichiro)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授
研究者番号：00197146