

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H03253

研究課題名(和文)腸肝循環から始まる栄養代謝と炎症による複合炎症を対象とした生活習慣病の解析

研究課題名(英文) Analysis of metabolic diseases targeting nutrient complex associated inflammation caused from enterohepatic circulation

研究代表者

中川 嘉(Nakagawa, Yoshimi)

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授

研究者番号：80361351

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)：転写因子CREBHが生活習慣病の治療戦略の一因になりえること明らかにした。CREBH欠損マウスは高脂肪食により異常な脂肪肝・肝炎、小腸の構造異常を惹起し栄養代謝異常に基づく疾患を発症させる。さらに終末像である動脈硬化や、肝がんを惹起させる。さらに、CRISPR/Cas9システムを用いた遺伝子改変マウス作製で、組織特異的CREBH過剰発現/欠損マウスを新たに作製し、肝臓、小腸のそれぞれの組織特異的KOマウスでも非アルコール性脂肪肝、動脈硬化が悪化した。本課題ではCREBHは肝臓、小腸のそれぞれで栄養代謝、栄養吸収の制御に重要な役割を持ち、生活習慣病に大きく関与することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CREBHは小胞体ストレスに応答し、炎症反応を惹起させるという報告があった。しかしながら、我々の研究からCREBHは実際には炎症を抑えるとともに、生活習慣病改善ホルモンFGF21を介し病態を改善させる新規の生活習慣病改善に寄与する転写因子であることを明らかにした。CREBHは脂質代謝の改善にも大きく関連し、すでに治療標的となっているPPAR α の活性を制御することを見出している。CREBH KOマウスではPPAR α 活性化薬(フィブラート)による脂質代謝改善効果が失われる。フィブラートで治療できない脂質異常症の新たな治療標的としてCREBHで有効であることを示した。

研究成果の概要(英文)：We clarified that the transcription factor CREBH could contribute to the therapeutic strategy of lifestyle-related diseases. CREBH-deficient mice developed high-fat diet-induced abnormal fatty liver, hepatitis, and small intestine structural abnormalities, and then exacerbated these diseases due to abnormal nutrition metabolism. Furthermore, we clarified that CREBH deficiency induces atherosclerosis and liver cancer, which are terminal images of lifestyle-related diseases. Furthermore, we newly generated tissue-specific CREBH overexpression / deficiency mice by creating genetically modified mice using the CRISPR / Cas9 system. Non-alcoholic fatty liver and arteriosclerosis were aggravated in even tissue-specific KO mice of the liver and small intestine. In this study, we clarified that CREBH plays a crucial role in the regulation of nutrient metabolism and nutrient absorption in the liver and small intestine, respectively, and is greatly involved in lifestyle-related diseases.

研究分野：代謝学

キーワード：腸肝循環 CREBH SREBP CRISPR/Cas9システム 動脈硬化 非アルコール性脂肪肝

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本でも食生活の欧米化に伴い欧米同様、メタボリックシンドローム患者の増加が深刻な社会問題となっている。生活習慣病患者の増大は医療費の増加、患者自身の QOL の低下を引き起こし、個人のみならず、社会全体にとっても大きな問題となっている。しかし、現在の治療法ではライフスタイルを変えずに治療をすることができない。現在までに行われている治療以外に新たなライフスタイルを変えない治療法の確立が必要である。そのための治療標的遺伝子の特定とその活性制御機構の解明が必要となっている。また、生活習慣病の治療を目指す上で単一の組織での機能を評価するだけでは不十分であり、組織間の連携を視野に解析を行う必要がある。我々が解析してきた CREBH の発現は栄養代謝に重要な肝臓と腸管に限局している。腸と肝臓は栄養代謝を調節する重要な組織連関があり、これら組織でのみ発現する転写因子は CREBH のみである。また、代謝の異常は炎症を引き起こし、結果として全身での炎症を惹起し、生活習慣病の発症を誘発する。そのため、転写を中心とした組織連関の視点から解析することは新たな生活習慣病治療が可能となる。

CREBH は小胞体膜結合型の転写因子で、小胞体ストレスとの関連が示唆されている。CREBH の活性化には脂肪酸 PPAR が制御していることを明らかにしている¹。我々は肝臓、腸管にのみ発現し、肝臓で生活習慣病を劇的に改善させる転写因子として CREBH を見出しその機能を明らかにしてきている。

2. 研究の目的

生活習慣病における脂質代謝異常は病態形成において重要な位置にある。我々は脂質代謝転写因子間相互作用として CREBH-SREBP-PPAR の関連を見出した。その効果は様々な生活習慣病病態に関連し、CREBH の欠損が PPAR を抑制し、SREBP を活性化する脂質代謝異常を助長する。特に CREBH は栄養代謝の中心となる肝臓と小腸にのみ発現し、腸肝循環を維持する機能が想定されている。CREBH ノックアウトマウスでは栄養過多な食事を摂取させると脂質代謝異常とともに炎症反応が増大する。肝臓、小腸での CREBH 欠損が過剰な栄養摂取による炎症を惹起し、全身の栄養代謝異常と炎症から生活習慣病を惹起することを想定している。本課題では栄養代謝維持の破綻から「全身複合炎症」の惹起における転写因子間および組織連関を通し生活習慣病の改善のメカニズムを解明する。

上記の様々な病態で CREBH が関連することは明らかになっているが、その分子メカニズムに関しては未明の部分が多い。そのため、本課題ではそれらの問題を解決し、CREBH の各組織での機能を明らかにし、全身での統合的な食生活 栄養代謝 免疫恒常性における役割を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) CRISPR を用いた遺伝子改変マウスの作製プラットフォームの確立

CRISPR/Cas9 のシステムを使い CREBH の組織特異的な KO マウス、組織特異的 Tg マウス、人工タグを挿入したノックインマウスを作成した。組織特異的な Tg マウスについては Rosa26 genome に標的遺伝子を挿入するカセットを作り、genome 挿入できた際には GFP で確認できるようなコンストラクトを構築した。

(2) CREBH 遺伝子改変マウスと生活習慣病モデルマウスを用いた病態形成の検討

動脈硬化

動脈硬化発症モデルマウス(LDL KO)と交配し、それらのマウスの病態への影響とともに、病態時の分子間、組織間ネットワークを検討した。

非アルコール性脂肪肝

非アルコール性脂肪肝を引き起こすためにメチオニン・コリン欠損食、高脂肪・高シヨ糖食、ケトン食などの脂肪過多の食事を KO, Tg マウスに摂取させる。脂肪肝と肝障害に対する機能を検討した。

肥満、糖尿病

肝臓特異的 CREBH 過剰発現(CREBH Tg)マウスと FGF21 KO マウス、肥満・糖尿病モデルマウス(ob/ob)を使い、肥満・糖尿病に対する CREBH の組織特有の機能を検証した。CREBH Tg、FGF21 KO マウスでは高脂肪・高シヨ糖食を負荷し、評価した。

(3) CREBH の標的遺伝子の特定

CREBH の遺伝子改変マウス(過剰発現、ノックアウトマウス)でマイクロアレイ解析を行い、網羅的な解析から候補を抽出した。抽出した CREBH 標的遺伝子と思われる遺伝子について、ルシフェラーゼアッセイ、ゲルシフトアッセイ、さらにクロマチン免疫沈降法(ChIP)で確認した。

4 . 研究成果

(1) CRISPR を用いた遺伝子改変マウスの作製プラットフォームの確立

CRISPR/Cas9 システムを用い、CREBH ゲノム上に loxP 配列を 2 ヶ所同時に挿入し、CREBH flox マウスを作製した。肝臓特異的 Cre (Albumin Cre)マウスと小腸特異的 Cre (Villin Cre)マウスを交配し、肝臓特異的、および、小腸特異的 CREBH KO マウスを作製した²。この手法でのマウス作製の前例は当時 1 報のみであった。しかし、Cre マウスと交配し、組織特異的 KO マウスまで作成したのは我々が最初であり、そのインパクトは大きかった。

CREBH 組織特異的 Tg マウスを作製するため、ROSA26 genome に活性型 CREBH cDNA を挿入するカセット ROSA26 配列内に CRISPR/Cas9 システムで作成した。このマウスについても、Albumin Cre および Villin Cre マウスで組織特異的に過剰発現できることを確認した。組織特異的に CREBH をノックアウト、過剰発現できるマウスを構築した。CREBH には良い抗体がなく、検出に苦難していた。そこで、人工タグ GFP と 3xFLAG を CREBH genome の開始メチオニン前に CRISPR/Cas9 システムで挿入し、それぞれのノックインマウスを作製した。今後の CREBH 解析を行う上で、大きなアドバンテージになる。

(2) CREBH の動脈硬化に対する影響

CREBH 全身 KO マウスおよび、CREBH Tg マウスを LDLR KO マウスと交配し、動脈硬化病態に対する CREBH の影響を検証した。CREBH KO マウスでは早期に動脈硬化が進展した。その際、異常なまでの脂質異常症、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症を示した。逆に CREBH Tg マウスは動脈硬化の発症を抑制した。特に血中トリグリセライドが低下した。肝臓での遺伝子発現は CREBH KO マウスでは脂肪酸酸化に関わる酵素群、脂肪酸・コレステロール合成系酵素、トリグリセライド分解酵素(LPL)を活性化させるアポリポタンパクなどが血中脂質を上昇させるような変化を示した。CREBH Tg マウスでは脂肪酸酸化酵素群、アポリポタンパクなどが逆に血中脂質を低下させるような変化を示した(投稿中)。

(3) CREBH 欠損による非アルコール性脂肪肝の悪化

CREBH KO マウスでは血中トリグリセライドの上昇がすでに明らかになっていたが、新たに作成した肝臓特異的 CREBH KO (LKO) マウスでも血中トリグリセライド値が増加した。非アルコール性脂肪肝を誘導するメチオニン・コリン欠損(MCD)食を負荷すると、早期に血中肝障害マーカーのレベルが上昇した。脂肪肝の悪化というよりも肝障害、肝炎が異常に悪化し、肝臓の線維化も進んだ²。

CREBH の機能は PPAR の機能とオーバーラップしているため、それぞれの KO マウスでどのくらいオーバーラップしているかを検証した。PPAR の標的遺伝子は CREBH KO マウスでほぼすべて低下していた。CREBH は PPAR の発現を直接制御することがその原因であった。さらに CREBH と PPAR の両者を KO したマウスとの比較から、CREBH 独自の標的遺伝子として脂肪酸酸化酵素の律速酵素 Cpt-1a とケトン体合成酵素の 1 つ Bdh1 を同定した。プロモーター解析、ChIP アッセイ、および、PPAR KO マウスに CREBH を過剰発現させることで CREBH が直接的に Cpt-1a と Bdh1 を制御することを明らかにした。CREBH は脂質代謝に大きな影響を与えることから CREBH KO マウスに高脂肪・糖質欠損(KD)食を与え、脂肪肝の悪化に対する影響を検討した。CREBH KO マウスでは肝臓の脂質(トリグリセライド、コレステロール)量の増加、線維化面積の増加が観察できた。血中肝炎マーカーも著しく増加しており、脂肪肝、肝炎の異常なまでに悪化させた。遺伝子発現でも炎症、線維化遺伝子の増加と、逆に脂肪酸酸化酵素遺伝子の発現低下も確認した。また、生活習慣病改善ホルモン FGF21 の低下も確認した。CREBH 欠損は脂質代謝の異常から非アルコール性脂肪肝、肝炎を惹起させる中心因子であることを明らかにした³。

CREBH は小腸にも発現するため、小腸特異的 CREBH Tg マウスを作製し、コレステロール代謝への影響を検討した。小腸特異的 CREBH Tg マウスに高コレステロール食を負荷し、血中コレステロール値の低下、肝炎マーカーの低下が観察できた。肝臓は正常マウスでは脂肪肝を示すが、小腸特異的 CREBH Tg マウスでは肝臓中の脂質(トリグリセライド、コレステロール)の低下から脂肪肝形成の抑制が観察できた。さらに、胆のう中の胆石が正常マウスであると肥大するのに対し、小腸特異的 CREBH Tg マウスでは明らかに抑制された。原因として、小腸のコレステロール吸収のトランスポーター NPC1L1 の遺伝子発現、タンパクの明らかな低下が確認できた。逆に CREBH KO マウスに高コレステロール食を負荷すると小腸の Npc1l1 の発現は上昇し、それに伴って脂肪肝も悪化した。CREBH は Npc1l1 の発現を抑制し、小腸のコレステロール吸収を抑制する。その結果、非アルコール性脂肪肝の形成も抑制したと考えられる⁴。脂質異常症に関連する新たな因子であり、CREBH が腸肝連関を通じ、全身性の脂質代謝に貢献することを初めて明らかにした。また、すでに脂質異常症の治療薬の標的である PPAR の活性を制御するとともに、CREBH 自身の機能から脂質代謝改善機能を有する。今後、CREBH を標的とした脂質異常症治療薬開発に期待できる成果を上げた。

(4) CREBH 過剰発現による肥満・糖尿病の改善メカニズム

CREBH Tg マウスは食餌誘導性肥満の発症を抑制することをすでに報告している⁵。その原因として FGF21 の上昇であると結論付けたが、未だ、その証明はしていなかった。本課題では CREBH Tg マウスと FGF21 KO マウスを交配し、CREBH Tg FGF21 KO マウスを作製し、食誘導性肥満の病態を評価した。CREBH Tg FGF21 KO マウスは CREBH Tg マウスで見られた肥満の抑制は観察できず、また、血中脂質、肝臓脂質の低下も観察できなかった。しかしながら、血糖値、血中インスリン値の低下は維持された。糖尿病の改善には FGF21 を介さない経路が存在することを示して

いる。CREBH Tg マウスでは皮下脂肪組織のベージュ化が観察できたが、CREBH Tg FGF21 KO マウスはその変化が見られなかった。CREBH Tg および CREBH Tg FGF21 KO マウスは脂肪組織での炎症が抑制されるとともに、褐色脂肪組織では細胞内脂肪滴の小型化が見られた。さらに CREBH Tg マウスと肥満モデルマウス ob/ob マウスを交配し、糖尿病に対する影響を検討した。Ob/ob マウスでは FGF21 抵抗性があり、FGF21 による病態改善は生じない。CREBH Tg マウスでの改善効果が FGF21 に依存するのであれば、CREBH Tg ob/ob マウスでも病態は改善しないはずである。CREBH Tg ob/ob マウスでは明らかな糖尿病改善効果が示された。FGF21 以外に病態改善に寄与する因子があるはずであり、それを同定するため、複数の網羅的解析データから候補抽出した。CREBH に依存した発現をする肝臓から分泌されるホルモンの一つ Kisspeptin に着目し、CREBH Tg FGF21 KO マウスにアデノウイルス RNAi を使い Kisspeptin の発現を抑制すると、インスリン感受性の改善を抑制した。CREBH による病態改善に寄与する因子として Kisspeptin を新たに同定した⁶。CREBH が糖尿病・肥満を改善するメカニズムを新たに解明した。

<引用文献>

- 1 Danno, H. *et al.* The liver-enriched transcription factor CREBH is nutritionally regulated and activated by fatty acids and PPARalpha. *Biochem Biophys Res Commun* **391**, 1222-1227, doi:S0006-291X(09)02419-X [pii]10.1016/j.bbrc.2009.12.046 (2010).
- 2 Nakagawa, Y. *et al.* Hyperlipidemia and hepatitis in liver-specific CREB3L3 knockout mice generated using a one-step CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep* **6**, 27857, doi:10.1038/srep27857 (2016).
- 3 Nakagawa, Y. *et al.* CREB3L3 controls fatty acid oxidation and ketogenesis in synergy with PPARalpha. *Sci Rep* **6**, 39182, doi:10.1038/srep39182 (2016).
- 4 Kikuchi, T. *et al.* Intestinal CREBH overexpression prevents high-cholesterol diet-induced hypercholesterolemia by reducing Npc1l1 expression. *Mol Metab* **5**, 1092-1102, doi:10.1016/j.molmet.2016.09.004 (2016).
- 5 Nakagawa, Y. *et al.* Hepatic CREB3L3 Controls Whole-Body Energy Homeostasis and Improves Obesity and Diabetes. *Endocrinology* **155**, 4706-4719, doi:10.1210/en.2014-1113 (2014).
- 6 Satoh, A. *et al.* CREBH Improves Diet-Induced Obesity, Insulin Resistance, and Metabolic Disturbances by FGF21-Dependent and FGF21-Independent Mechanisms. *iScience* **23**, 100930, doi:10.1016/j.isci.2020.100930 (2020).

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 1件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Araki M, Nakagawa Y, Oishi A, Han SI, Wang Y, Kumagai K, Ohno H, Mizunoe Y, Iwasaki H, Sekiya M, Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 19(7)
2. 論文標題 The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Agonist Pemafibrate Protects against Diet-Induced Obesity in Mice.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 2148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19072148.	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 Nakagawa Y, Shimano H.	4. 巻 19(5)
2. 論文標題 CREBH Regulates Systemic Glucose and Lipid Metabolism.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms19051396.	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 Yamamoto Y, Takei K, Arulmozhiraja S, Sladek V, Matsuo N, Han SI, Matsuzaka T, Sekiya M, Tokiwa T, Shoji M, Shigeta Y, Nakagawa Y, Tokiwa H, Shimano H.	4. 巻 499(2)
2. 論文標題 Molecular association model of PPAR and its new specific and efficient ligand, pemafibrate: Structural basis for SPPARM .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 239-245
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.03.135.	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 該当する

1. 著者名 Yuan X, Tsujimoto K, Hashimoto K, Kawahori K, Hanzawa N, Hamaguchi M, Seki T, Nawa M, Ehara T, Kitamura Y, Hatada I, Konishi M, Itoh N, Nakagawa Y, Shimano H, Takai-Igarashi T, Kamei Y, Ogawa Y.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Epigenetic modulation of Fgf21 in the perinatal mouse liver ameliorates diet-induced obesity in adulthood.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-03038-w.	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 Chida T, Ito M, Nakashima K, Kanegae Y, Aoshima T, Takabayashi S, Kawata K, Nakagawa Y, Yamamoto M, Shimano H, Matsuura T, Kobayashi Y, Suda T, Suzuki T.	4. 巻 66(5)
2. 論文標題 Critical role of CREBH-mediated induction of transforming growth factor 2 by hepatitis C virus infection in fibrogenic responses in hepatic stellate cells.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hepatology.	6. 最初と最後の頁 1430-1443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hep.29319.	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 Takei K, Nakagawa Y, Wang Y, Han SI, Satoh A, Sekiya M, Matsuzaka T, Shimano H.	4. 巻 133(4)
2. 論文標題 Effects of K-877, a novel selective PPAR modulator, on small intestine contribute to the amelioration of hyperlipidemia in low-density lipoprotein receptor knockout mice.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 214-222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2017.02.003	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 Takei K, Han SI, Murayama Y, Satoh A, Oikawa F, Ohno H, Osaki Y, Matsuzaka T, Sekiya M, Iwasaki H, Yatoh S, Yahagi N, Suzuki H, Yamada N, Nakagawa Y, Shimano H.	4. 巻 8(4)
2. 論文標題 The selective PPAR modulator K-877 efficiently activates the PPAR pathway and improves lipid metabolism in mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 446-452
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12621	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 Nakagawa Y (Co-corresponding author), Satoh A, Tezuka H, Han SI, Takei K, Iwasaki H, Yatoh S, Yahagi N, Suzuki H, Iwasaki Y, Sone H, Matsuzaka T, Yamada N, Shimano H	4. 巻 6
2. 論文標題 CREB3L3 controls fatty acid oxidation and ketogenesis in synergy with PPARa	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 39182
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep39182.	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 Kikuchi Takuya, Orihara Kana, Oikawa Fusaka, Han Song-iee, Kuba Motoko, Okuda Kanako, Satoh Aoi, Osaki Yoshinori, Takeuchi Yoshinori, Aita Yuichi, Matsuzaka Takashi, Iwasaki Hitoshi, Yatoh Shigeru, Sekiya Motohiro, Yahagi Naoya, Suzuki Hiroaki, Sone Hirohito, Nakagawa Yoshimi, Yamada Nobuhiro, Shimano Hitoshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Intestinal CREBH overexpression prevents high-cholesterol diet-induced hypercholesterolemia by reducing Npc1l1 expression	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Molecular Metabolism	6. 最初と最後の頁 1092-1102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.molmet.2016.09.004.	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 Nakagawa Y(Co-corresponding author), Oikawa F, Mizuno S, Ohno H, Yagishita Y, Satoh A, Osaki Y, Takei K, Kikuchi T, Han SI, Matsuzaka T, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Yahagi N, Isak M, Suzuki H, Sone H, Takahashi S, Yamada N, Shimano H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Hyperlipidemia and hepatitis in liver-specific CREB3L3 knockout mice generated using a one-step CRISPR/Cas9 system.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 27857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep27857.	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 Satoh Aoi, Han Song-iee, Araki Masaya, Nakagawa Yoshimi, Ohno Hiroshi, Mizunoe Yuhei, Kumagai Kae, Murayama Yuki, Osaki Yoshinori, Iwasaki Hitoshi, Sekiya Motohiro, Konishi Morichika, Itoh Nobuyuki, Matsuzaka Takashi, Sone Hirohito, Shimano Hitoshi	4. 巻 23
2. 論文標題 CREBH Improves Diet-Induced Obesity, Insulin Resistance, and Metabolic Disturbances by FGF21-Dependent and FGF21-Independent Mechanisms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 100930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.100930	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 Kawasaki Mayu, Kambe Akira, Yamamoto Yuta, Arulmozhiraja Sundaram, Ito Sohei, Nakagawa Yoshimi, Tokiwa Hiroaki, Nakano Shogo, Shimano Hitoshi	4. 巻 21
2. 論文標題 Elucidation of Molecular Mechanism of a Selective PPAR Modulator, Pemafibrate, through Combinational Approaches of X-ray Crystallography, Thermodynamic Analysis, and First-Principle Calculations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21010361	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4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中川 嘉
2. 発表標題 脂質代謝調節転写因子と動脈硬化・糖尿病
3. 学会等名 第33回日本糖尿病合併症学会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 王 雨農, 中川 嘉
2. 発表標題 The significance of CREBH on ChREBP-mediated FGF21 secretion in hepatic fructose metabolism
3. 学会等名 第33回日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 荒木 雅弥、中川 嘉
2. 発表標題 脂質異常症新規治療薬 K877 の食餌誘導性肥満に対する効果
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 中川 嘉、関谷 元博、松坂 賢、島野 仁
2. 発表標題 CREB3L3欠損による動脈硬化発症の分子メカニズム
3. 学会等名 第32回 日本糖尿病合併症学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 https://wpi-iis.tsukuba.ac.jp/japanese/ 筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病代謝内科 http://www.u-tsukuba-endocrinology.jp/index.html 筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科 http://www.u-tsukuba-endocrinology.jp/

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	島野 仁 (Shimano Hitoshi) (20251241)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	松坂 賢 (Matsuzaka Takashi) (70400679)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	