

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03713

研究課題名(和文) グルカゴン応答性メチル化酵素を介した肝代謝・発癌制御機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the role of glucagon-responsive methyltransferase in hepatic metabolism and tumorigenesis

研究代表者

松本 道宏 (Matsumoto, Michihiro)

国立研究開発法人国立国際医療研究センター・研究所 糖尿病研究センター 分子代謝制御研究部・部長

研究者番号：90467663

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、肝細胞においてグルカゴン応答性に発現が誘導される分子であるSETXが、肝糖新生と肝腫瘍形成の制御に果たす役割を検討した。SETXはアセチル化酵素GCN5をメチル化により活性化し、肝糖新生系酵素の遺伝子転写の活性化により肝糖新生を促進させた。またメチル化を介してがん抑制タンパクの機能を抑制し、DNA損傷時の細胞死を抑制しがん化を促進させた。本酵素の基質の網羅的探索から、細胞増殖、タンパク合成、細胞死、ミトコンドリア機能などに関連したタンパクが見いだされた。本酵素は肝糖新生と肝腫瘍形成の促進因子であること、多様なタンパクのメチル化を介して生体機能を制御する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで知られていなかった本酵素の肝臓における代謝調節ならびにがん化における機能を、分子メカニズムと共に明らかにした。肝糖新生の亢進は糖尿病の高血糖の主な原因であり、肥満・2型糖尿病モデルマウスの肝臓における本酵素の機能抑制により高血糖が改善したことから、本酵素が糖尿病の治療標的となることを初めて示したと言える。肝がんに関しても本酵素は治療ないしは予防の分子標的となる可能性がある。加えて、NAFL/NASH/肝がん発症モデルの肝臓における本酵素の欠損による腫瘍形成の抑制は脂肪肝、炎症、線維化の改善を伴わなかったことから、この腫瘍抑制効果は肝がんのみならず多様ながんへ応用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the role of SETX, of which expression is induced by glucagon in hepatocytes, in the regulation of hepatic gluconeogenesis and tumorigenesis. SETX methylated and activated the acetyltransferase GCN5, activated gluconeogenic program, and promoted hepatic gluconeogenesis. SETX also inhibited the function of a cancer suppressor gene product in a methyltransferase-dependent manner, suppressed cell death upon DNA damage, and promoted hepatocarcinogenesis. Our comprehensive analysis for substrates of this enzyme revealed candidate proteins related to cell proliferation, protein synthesis, cell death, and mitochondrial function. These findings suggest that SETX is a glucagon-responsive promoter of hepatic gluconeogenesis and tumorigenesis, and may regulate other biological processes through the methylation of various proteins.

研究分野：糖尿病・代謝学

キーワード：メチル化酵素 グルカゴン 肝糖新生 非アルコール性脂肪性肝疾患 肝細胞がん 遺伝子転写 エピゲノム

1. 研究開始当初の背景

過栄養や運動不足により肥満すると、肥大した脂肪組織から種々のアディポサイトカイン・脂肪酸などが分泌される。これらが全身の臓器に作用し、全身性のインスリン抵抗性が惹起される。2型糖尿病と非アルコール性脂肪性肝疾患 NAFLD の発症には肝臓におけるインスリン抵抗性が中心的な役割を果たしている。インスリン抵抗性を呈する肝臓では、インスリン作用障害のためグルカゴンシグナルが増強され、糖新生の亢進に基づく高血糖が惹起され2型糖尿病を発症する。また高インスリン血症は、脂肪酸合成を亢進させ NAFLD を引き起こすと共に、NAFLD からの発がんも促進すると考えられている。一方、慢性的なグルカゴンシグナルの増強が NAFLD や肝がんの病態へ及ぼす影響は明らかにされていない。糖新生誘導と NAFLD/肝がんの病態形成を促進するグルカゴン応答性分子が同定されれば、2型糖尿病、NAFLD、肝がんの包括的治療のための魅力的な創薬標的となる。

糖新生と脂肪酸合成の両経路は、反応を担う主要な酵素の発現がホルモン依存的な遺伝子転写の活性化により増加し、活性化される。インスリン抵抗性状態ではこれらの酵素の転写活性化が起こっている。報告者らは、これまでの研究から遺伝子転写を介したグルカゴンの代謝作用の発現に不可欠な核内モジュールを見いだした。そして本モジュールにより発現調節を受ける分子の中に、糖新生亢進と NAFLD/肝がんの病態形成へ関与する分子があると考え、グルカゴン応答性に本モジュールを介して転写誘導される分子の網羅的探索から SETX を取得した。本分子はグルカゴン応答性のメチル化酵素と考えられ、マウスの肝臓における機能欠損により肝糖新生が抑制されること、NAFLD/肝がん誘導食飼育による肝発がんも強く抑制されることがこれまでの予備検討で示された。

2. 研究の目的

本研究では、肝臓の SETX が代謝調節において果たす生理学的役割、ならびに肥満合併2型糖尿病の肝病態において担う病態生理学的役割を分子レベル、個体レベルで明らかにする。また病態モデル動物における肝臓特異的な本酵素の活性制御により、疾患治療標的としての可能性も検証し、画期的な治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

通常食、肥満誘導食ないし NAFLD/肝がん誘導食により飼育した肝臓特異的な SETX 欠損マウスや強発現マウスの代謝表現型解析、これらのマウス肝ならびに単離肝細胞を用いた発現・メタボローム・シグナル・分子間相互作用・翻訳後修飾等の解析を駆使して、SETX 遺伝子の発現調節メカニズム、SETX の活性調節メカニズム、SETX による肝糖新生制御ならびに肝発がん制御メカニズムを明らかにする。肝糖新生、肝発がんに関与する SETX のメチル化基質を探索する。以下に研究項目ごとの方法について述べる。

(1) SETX 遺伝子の発現調節メカニズムの解析：初代培養肝細胞において SETX 遺伝子は、グルカゴン受容体-cAMP-GCA モジュール経路を介して誘導される。インスリン受容体-PI3-キナーゼ-Akt 経路、グルコース・フルクトース-ChREBP 経路、アミノ酸-mTORC1 経路、酸化ストレス-Nrf2 経路などの関与は不明であり、各経路のシグナル伝達分子の阻害剤や siRNA、強発現系などを用いて検証する。絶食-再摂食時や肥満・糖尿病モデルのマウスの肝臓における SETX の発現変化も明らかにし、in vitro 解析で明らかにされた制御経路の関与も in vivo で検証する。

(2) SETX のメチル化活性の制御メカニズムの解析：報告者らが確立した in vitro メチル化アッセイにより上記(1)の各種経路を介した活性調節の可能性を検証する。また活性の変化が明らかになれば、翻訳後修飾による変化を質量分析による解析を通じて明らかにする。SETX の結合分子の網羅的プロテオミクス解析から修飾酵素の候補分子を選出し、SETX を基質とした in vitro アッセイなどの生化学的手法により修飾活性を確認し、in vivo の機能欠損実験などを経て SETX 修飾酵素を同定する。

(3) SETX による肝糖新生制御メカニズムの解析：これまでの検討から、マウス肝臓において SETX は、グルカゴン応答性の肝糖新生系酵素遺伝子の発現誘導を介して、肝糖新生を促進することを見いだしている。そこで、グルカゴン受容体から遺伝子制御領域の転写複合体へ至る経路のどこで SETX が作用するのかを、そのメチル化酵素活性の必要性と共に調べる。こうして in vitro で得られた結果を、C57BL/6J マウスなどの非肥満マウスの肝臓においても検証し、個体レベルでの SETX の生理的な機能を明らかにする。また、肥満・糖尿病モデルマウスにおける検討も行い、SETX の高血糖への関与など病態生理学的な役割・インパクトを明らかにし、機能抑制による治療の可能性も検証する。

(4) SETX による肝がん促進メカニズムの解析：肝臓特異的 SETX 欠損マウスでは、NAFLD/肝がん誘導食飼育により対照マウスで起こる肝がんの発症が著明に抑制される。そこで、これらのマウ

スの肝臓の非腫瘍部の変化を経時的に解析し、発がん抑制の分子機構を明らかにする。SETX の酵素活性依存的な肝がん促進効果に関する検証も行う。SETX が脂肪肝・炎症・線維化や酸化/小胞体ストレス、がん抑制遺伝子産物や細胞周期関連分子、タンパク(脱)リン酸化酵素、ヒストン修飾酵素、代謝変容(Warburg 効果、グルタミンオリシス等)などへ影響することを想定し、cDNA マイクロアレイや ChIP-seq による網羅的発現解析、メタボローム解析、シグナル解析、SETX と相互作用しメチル化修飾を受ける分子の探索(下記(5)参照)などを行う。得られた知見を統合し、関与する経路・分子を同定する。これらの候補分子の機能操作により発がんが抑制される可能性を検証する。

(5) 糖新生亢進・肝発がんの惹起に関する SETX のメチル化基質の探索：SETX との相互作用ならびに SETX 依存的なメチル化を指標に、糖新生亢進・肝発がんを惹起する SETX の基質を網羅的に探索し同定をめざす。前者の基質の候補分子の探索は、FLAG タグを付加した SETX を初代培養肝細胞ないし野生型マウスの肝臓に発現させ、抗 FLAG 抗体免疫沈降産物中の蛋白プロテオミクス解析により結合タンパクを網羅的に取得する。また肝発がんに関与する基質候補は、NASH-肝がん誘導条件にて飼育した野生型マウスの肝臓を用いた同様の方法により取得する。得られた候補のうち *in vitro*、*in vivo* において SETX 依存的なメチル化を受けるものを選出し、糖新生ないし発がん作用の伝達分子となることを検証する機能欠損/獲得実験に供する。

4. 研究成果

(1) SETX 遺伝子の発現調節メカニズムの解明

初代培養肝細胞における SETX 遺伝子の発現は、グルカゴン応答性に GCN5/CITED2/PKA 依存的に誘導されたが、インスリン、アミノ酸、グルコース/フルクトース、酸化ストレス、小胞体ストレスなどの各種刺激による影響は認められなかった。*in vivo* における検討では、肥満・2 型糖尿病のモデルマウスの肝臓では本遺伝子発現は増加していたが、非肥満マウスの絶食-再摂食サイクルにおける有意な変動を認めなかった。これらの結果から、SETX 遺伝子の発現はグルカゴン応答性に誘導されること、非肥満マウスの肝臓においてはグルカゴンシグナルに拮抗する未同定のシグナルが存在することが示唆された。

(2) SETX のメチル化活性の制御メカニズムの解明

本酵素のメチル化活性の *in vitro* 測定系を確立し、グルカゴンを始め、インスリン、アミノ酸、グルコース/フルクトース、酸化ストレス、小胞体ストレスなどの各種刺激に対する SETX 免疫沈降産物中の活性を測定したが、刺激依存的な変化を検出できなかった。SETX はグルカゴン応答性の肝糖新生の制御分子であったことから、本ホルモン依存的な翻訳後修飾を介した機能調節を想定し、質量分析によりこれを探索した。その結果、グルカゴン依存的にリン酸化を受けること、本リン酸化は PKA によるものであることを見いだした。リン酸化部位をアラニンに置換した非リン酸化型 SETX (SETX 2A)、アスパラギン酸に置換した恒常的リン酸化型 SETX (SETX 2D) を作製し、SETX 欠損肝細胞に野生型 (WT) ないしこれらの変異体を *add-back* した。SETX の欠損により低下した糖新生系酵素の発現誘導は SETX WT ないし 2D で回復したが、2A では後述するメチル化活性欠損変異体である Me と同様に *add-back* により回復しなかった。これらの結果より、SETX はグルカゴン-PKA シグナルにより発現が誘導されると共に、リン酸化を介した制御を受け、これは糖新生系酵素の発現誘導に不可欠であることが明らかとなった。

(3) SETX による肝糖新生制御メカニズムの解明

SETX のノックダウンないし欠損肝細胞において、グルカゴン/cAMP 応答性の糖新生系酵素であるグルコース-6-ホスファターゼ(G6PC)やホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ(PCK1)などの糖新生系酵素遺伝子の発現誘導が抑制され、肝細胞からの糖新生も抑制された。SETX 欠損肝細胞に野生型 (WT) ないし Me を *add-back* したところ、SETX の欠損により低下した糖新生系酵素の発現誘導は SETX WT の発現により回復したが、Me では回復しなかった。肝臓における SETX のノックダウンは、非肥満マウスでは肝糖新生系酵素の発現低下、ピルビン酸依存的な糖新生の抑制を認め、血糖値が低下した。また肥満・糖尿病モデルマウスである db/db マウスにおけるノックダウンでも同様の効果を認めた。これらの知見から、SETX はグルカゴン依存的な肝糖新生系酵素の発現誘導にその活性が不可欠なメチル化酵素であること、その機能の抑制により糖尿病における肝糖新生の亢進に基づく高血糖が改善したことから、本酵素は糖尿病の治療標的となることが明らかになった。

グルカゴン応答性の肝糖新生系酵素の遺伝子発現誘導は、転写共役因子 PGC-1 を介している。PGC-1 の強発現はグルカゴン/cAMP 非存在下でも糖新生系酵素遺伝子の発現を誘導する。本誘導に対する SETX のノックダウンと強発現の効果を検討したところ、ノックダウンは抑制し、強発現は酵素活性依存的にこれを促進した。また PGC-1 は GCN5 によるアセチル化を受け不活化されるが、SETX は両者と相互作用し、GCN5 による PGC-1 のアセチル化を抑制した。これまでに報告者は、GCN5 が糖新生系酵素遺伝子プロモーターにおいてグルカゴン応答性のヒストンアセチル化酵素として作用し、転写活性化に必須のエピジェネティックな変化や転写調節分子群のリクルートを先導することを報告した。GCN5 の本作用に対する SETX のノックダウンの効果を ChIP-qPCR 法により検討したところ、エピジェネティックな変化や転写調節分子群のリクル

ートに関し GCN5 のノックダウンと同様の効果を示した。これらの結果から、SETX は GCN5 の機能を調節し、PGC-1 の活性化とプロモーターの転写活性化ヒストン修飾を介して、糖新生系酵素遺伝子の転写を活性化していることが明らかとなった。

(4) SETX による肝がん促進メカニズムの解明

肝臓特異的 SETX 欠損マウスでは、NAFLD/肝がん誘導食飼育により対照マウスで起こる肝がんが著明に抑制されるたが、脂肪肝、炎症、小胞体ストレス、酸化ストレス、肝線維化の抑制を伴わなかった。化学発がん剤ジエチルニトロソアミン(DEN)投与後のウエスタンダイエツト飼育下で誘導される肝がんも、肝臓特異的な SETX の欠損により強く抑制されたが、やはり非腫瘍部の脂肪肝、炎症、肝線維化は対照と比べて差を認めなかった。また後者の発がんモデルでは、DEN 投与後早期の肝細胞の細胞死の亢進が認められた。これらの結果から SETX の欠損による肝がん抑制は、少なくとも一部は DEN による DNA ダメージにより生じたがん細胞が SETX の欠損により細胞死を起こすことによると推察された。本仮説を細胞レベルで検証するために、ドキシソルピシン誘導性の DNA 損傷による細胞死に対する SETX の影響を、初代培養肝細胞において検討した。ドキシソルピシン誘導性の細胞死は、対照肝細胞に比べ SETX 欠損肝細胞で亢進しており、これら *in vivo* と *in vitro* の結果を合わせて、SETX の欠損による肝がん抑制は、少なくとも一部は DEN による DNA ダメージにより生じたがん細胞の細胞死の亢進に基づくことが明らかとなった。SETX は、DNA ダメージによる細胞死に対し抑制的に作用し、がん化の促進に寄与すると推察された。

SETX の本作用を担う基質に関する手懸かりを得るために、肝細胞において SETX のノックダウンが遺伝子発現に与える影響を網羅的に解析したところ、あるがん抑制遺伝子産物の標的遺伝子の発現が増加していた。生化学的解析から、本がん抑制遺伝子産物は SETX と相互作用し、*in vitro/in vivo* にて SETX によるメチル化を受けることが明らかとなった。また質量分析を用いた本分子のメチル化修飾解析から、SETX により 1 ヲ所のリジンがモノメチル化されることも示された。SETX によるメチル化が本分子の機能に与える影響を、本分子の非メチル化型変異体を作製し検討した。本分子の野生型は SETX によるメチル化によりその機能が抑制されたが、非メチル化型変異体では抑制されなかった。今後 *in vivo* の発がん実験などによる検証が必要ではあるが、現時点でこのがん抑制タンパクが SETX の基質であり、その抑制が肝がん促進を担うものと考えられた。

(5) 糖新生亢進・肝発がんの惹起に関与する SETX のメチル化基質の探索

培養肝細胞から調製した抗 SETX 抗体免疫沈降産物、ならびに NASH-肝がん誘導条件にて飼育した野生型マウスの肝臓から調製した抗 SETX 抗体免疫沈降産物のプロテオミクス解析から、多数の SETX 結合タンパクの候補分子を取得した。また、SETX を強発現した培養肝細胞と対照肝細胞から調製した抗モノメチル化リジン抗体免疫沈降産物のプロテオミクス解析から、SETX のメチル化基質タンパクの候補分子を取得した。これらのタンパクには細胞増殖、細胞周期、タンパク合成、細胞死、ミトコンドリア機能に関与する分子が多数含まれていた。現在、これらの中から *in vitro*、*in vivo* において SETX 依存的なメチル化を受けるものを選出している。今後、糖新生ないし発がん作用の伝達分子となることを検証するための機能欠損ないし獲得実験に供する。

本研究から、

SETX は肝細胞において、グルカゴンシグナルにより発現量の増加とリン酸化により活性が亢進するモノメチル化酵素であり、肝臓における糖新生と腫瘍形成の促進因子である。

SETX はアセチル化酵素 GCN5 のメチル化酵素活性依存的な機能調節を介して、グルカゴンによる肝糖新生系酵素遺伝子の転写誘導を増強し、肝糖新生を促進する。

SETX はメチル化を介してがん抑制タンパクの機能を抑制し、DNA 損傷時の細胞死を抑制し、発がんを促進する。

SETX は様々なタンパクのメチル化を介して、細胞増殖、細胞周期、タンパク合成、細胞死、ミトコンドリア機能を制御する可能性がある。

SETX の機能の抑制により糖尿病の高血糖、肝がんの発症を抑制できる可能性があり、これらの疾患の創薬標的の候補となる。

ことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tsukasaki M, Huynh NC, Okamoto K, Muro R, Terashima A, Kurikawa Y, Komatsu N, Pluemsakunthai W, Nitta T, Abe T, Kiyonari H, Okamura T, Sakai M, Matsukawa T, Matsumoto M, Kobayashi Y, Penninger JM, Takayanagi H.	4. 巻 2
2. 論文標題 Stepwise cell fate decision pathways during osteoclastogenesis at single-cell resolution.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nat Metab.	6. 最初と最後の頁 1382-1390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-020-00318-y	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 Toma-Fukai S, Hibi R, Naganuma T, Sakai M, Saijo S, Shimizu N, Matsumoto M, Shimizu T.	4. 巻 295
2. 論文標題 Crystal structure of GCN5 PCAF N-terminal domain reveals atypical ubiquitin ligase structure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Biol Chem.	6. 最初と最後の頁 14630-14639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA120.013431	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 Hashiuchi E, Watanabe H, Kimura K, Matsumoto M, Inoue H, Inaba Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 Diet intake control is indispensable for the gluconeogenic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in male mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig.	6. 最初と最後の頁 35-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13319	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 Kanno A, Asahara SI, Furubayashi A, Masuda K, Yoshitomi R, Suzuki E, Takai T, Kimura-Koyanagi M, Matsuda T, Bartolome A, Hirota Y, Yokoi N, Inaba Y, Inoue H, Matsumoto M, Inoue K, Abe T, Wei FY, Tomizawa K, Ogawa W, Seino S, Kasuga M, Kido Y.	4. 巻 5
2. 論文標題 GCN2 regulates pancreatic cell mass by sensing intracellular amino acid levels.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e128820
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.128820	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 Iwata W, Unoki-Kubota H, Kato H, Shimizu A, Matsumoto M, Imasawa T, Igarashi A, Matsumoto K, Noda T, Terauchi Y, Nangaku M, Kasuga M, Kaburagi Y.	4. 巻 15
2. 論文標題 Podocyte-specific deletion of tubular sclerosis complex 2 promotes focal segmental glomerulosclerosis and progressive renal failure.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 e0229397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0229397	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 松本道宏、長沼孝雄、松川隼也	4. 巻 51
2. 論文標題 肝臓による糖産生の制御update	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6. 最初と最後の頁 16-22
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 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 松本道宏、長沼孝雄	4. 巻 276
2. 論文標題 長鎖ノンコーディングRNAによる血糖調節機構	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学のあゆ	6. 最初と最後の頁 448-452
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 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 4. Inaba Y, Hashiuchi E, Watanabe H, Kimura K, Sato M, Kobayashi M, Matsumoto M, Kitamura T, Kasuga M, Inoue H.	4. 巻 160
2. 論文標題 Hepatic Gluconeogenic Response to Single and Long-Term SGLT2 Inhibition in Lean/Obese Male Hepatic G6pc-Reporter Mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 2811-2824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2019-00422	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 5.Higuchi S, Fujikawa R, Nakatsuji M, Yasui M, Ikedo T, Nagata M, Mishima K, Irie K, Matsumoto M, Yokode M, Minami M.	4. 巻 316
2. 論文標題 EP4 receptor-associated protein (EPRAP) regulates gluconeogenesis in the liver and is associated with hyperglycemia in diabetic mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Physiol Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 E410-E417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00035.2018	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 Kimura K, Inaba Y, Watanabe H, Matsukawa T, Matsumoto M, Inoue H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Nicotinic alpha 7 acetylcholine receptor deficiency exacerbates hepatic inflammation and fibrosis in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 659-666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.12964	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 松本道宏、満島勝	4. 巻 49
2. 論文標題 メトホルミンの肝臓におけるミトコンドリアcomplex I阻害依存性作用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 内分泌・糖尿病・代謝内科	6. 最初と最後の頁 176-183
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 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 -

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 3件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 長沼孝雄、松川隼也、満島勝、矢野宏行、春日雅人、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン誘導性長鎖ノンコーディングRNAの代謝調節における機能の解明
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長沼孝雄、松川隼也、満島勝、矢野宏行、春日雅人、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン誘導性長鎖ノンコーディングRNAの代謝調節機能の解明
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本道宏、満島勝、松川隼也、長沼孝雄
2. 発表標題 グルカゴン応答性メチル化酵素を介した血糖調節・肝発がん機構
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松川隼也、長沼孝雄、満島勝、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン応答性メチル化酵素を介した血統制御機構
3. 学会等名 NCGMRI 夏季リトリート2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 満島勝、松川隼也、長沼孝雄、松本道宏
2. 発表標題 肝発がんにおけるグルカゴン応答性メチル化酵素SetXの役割の解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長沼孝雄、松川隼也、満島勝、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン誘導性 lncRNA の代謝調節における機能の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長沼孝雄、松川隼也、満島勝、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン誘導性 lncRNA の代謝調節における機能の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本道宏、満島勝、松川隼也、長沼孝雄
2. 発表標題 マウスモデルを用いた遺伝性果糖不耐症における果糖誘導性低血糖症の分子機構の解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松川隼也、長沼孝雄、満島勝、酒井真志人、春日雅人、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン応答性メチル化酵素 SETX は GCN5 の機能調節を介して肝糖新生を制御する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本道宏、満島勝、松川隼也、長沼孝雄
2. 発表標題 グルカゴン応答性メチル化酵素を介した血糖調節・肝発がん機構
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長沼孝雄、松川隼也、満島勝、矢野宏行、春日雅人、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン誘導性長鎖ノンコーディングRNAの代謝調節機能の解明
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長沼孝雄、松川隼也、満島勝、矢野宏行、春日雅人、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン誘導性長鎖ノンコーディングRNAの代謝調節における機能の解
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長沼孝雄、松川隼也、満島勝、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン誘導性lncRNAの代謝調節における機能の解明
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松川隼也、長沼孝雄、満島勝、酒井真志人、春日雅人、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン応答性メチル化酵素SETXはGCN5の機能調節を介して肝糖新生を制御する
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本道宏、満島勝、松川隼也、長沼孝雄
2. 発表標題 マウスモデルを用いた遺伝性果糖不耐症における果糖誘導性低血糖症の分子機構の解析
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 満島勝、松川隼也、長沼孝雄、松本道宏
2. 発表標題 肝臓がんにおけるグルカゴン応答性メチル化酵素SetXの役割の解析
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松川 隼也、満島 勝、長沼 孝雄、松本 道宏
2. 発表標題 グルカゴン応答性メチル化酵素を介した血糖制御・肝腫瘍形成機構の解明
3. 学会等名 自然科学研究機構 生理学研究所研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松川隼也、酒井真志人、長沼孝雄、満島勝、矢野宏行、春日雅人、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン応答性メチル化酵素SETXはSIRT1の活性化を介して肝糖新生を制御する
3. 学会等名 第57回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長沼孝雄、松川隼也、酒井真志人、満島勝、矢野宏行、春日雅人、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン誘導性長鎖ノンコーディングRNAの代謝調節機能とその作用機序の解明
3. 学会等名 第57回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長沼 孝雄、松川隼也、酒井真志人、満島勝、矢野宏行、 春日雅人、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン誘導性長鎖ノンコーディングRNAの代謝調節機能の解
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松川隼也、酒井真志人、長沼孝雄、満島勝、矢野宏行、春日雅人、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン応答性メチル化酵素SETXはSIRT1の活性化を介して肝糖新生を誘導する
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長沼 孝雄、松川隼也、酒井真志人、満島勝、矢野宏行、春日雅人、松本道宏
2. 発表標題 グルカゴン誘導性長鎖ノンコーディングRNAの代謝調節機能とその作用機序の解明
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松川隼也、酒井真志人、長沼孝雄、赤星 志織、満島 勝、八木 孝、矢野 宏行、春日 雅、松本 道宏
2. 発表標題 グルカゴン応答性メチル化酵素SETXを介した肝臓の糖代謝・発癌の制御機構の解明
3. 学会等名 第56回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本道宏、酒井真志人、満島勝
2. 発表標題 核内シグナル伝達モジュールを介した肝糖新生のエピジェネティック制御機構
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本道宏、松川隼也、酒井真志人、長沼孝雄、満島勝、赤星志織、八木孝、矢野宏行、春日雅人、
2. 発表標題 グルカゴン応答性メチル化酵素SETXはSIRT1を介して代謝と肝腫瘍形成を制御する
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

〔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
研究協力者	満島 勝 (Mitsushima Masaru)		
研究協力者	長沼 孝雄 (Naganuma Takao)		
研究協力者	松川 隼也 (Matsukawa Toshiya)		
研究協力者	酒井 真志人 (Sakai Mashito)		
研究協力者	井上 啓 (Inoue Hiroshi)		

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