

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2023

課題番号：20K22647

研究課題名（和文）ミトコンドリアBCAAトランスポーターSLC25A44を介した耐糖能制御機構の解明

研究課題名（英文）Regulatory mechanism of glucose tolerance via mitochondrial BCAA transporter SLC25A44

研究代表者

米代 武司 (Yoneshiro, Takeshi)

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：40724167

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、新規ミトコンドリアBCAAトランスポーターSLC25A44が褐色脂肪組織（BAT）の機能と耐糖能制御に与える影響を調べた。全身性SLC25A44欠損マウスでは体重の変化がないにもかかわらず、血中BCAA濃度の上昇と耐糖能異常が認められた。BAT特異的欠損SLC25A44マウスではBATの熱産生が障害された。BCAA代謝運命解析から、BCAAのアミノ基がインスリン感受性に関与するグルタチオンの合成に使われることが判明した。ヒトの血中グルタチオン濃度は寒冷刺激によりBAT活性依存的に上昇した。以上から、BCAAはエネルギー消費依存的、非依存的に耐糖能を制御することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満や糖尿病患者では血中BCAA濃度が上昇することから、その因果関係が盛んに研究されているが、全容解明には至っていない。最近我々は、BATにおいてBCAAが活発に代謝分解されること、これを障害したマウスでは強いインスリン抵抗性が認められることを報告した（Nature 2019）。しかし、BATではグルコースや脂肪酸が主な基質となるため、BCAAの利用を止めるだけでなぜ顕著な耐糖能異常にまで至るのかは不明なままであった。本研究ではBCAAの代謝分解がエネルギーの消費につながるだけでなく、インスリン感受性を制御する代謝物の合成につながることを見出し、新規治療標的の可能性を提示した。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined the effects of the novel mitochondrial BCAA transporter SLC25A44 on brown adipose tissue (BAT) function and systemic glucose tolerance. Whole-body depletion of SLC25A44 in mice resulted in an elevated blood BCAA levels and impaired glucose tolerance despite no change in body weight. BAT-specific SLC25A44 KO mice exhibited impaired BAT thermogenesis. BCAA metabolic tracing revealed that BCAA-derived nitrogen is actively utilized in the synthesis of glutathione, which is known to be involved in the control of glucose tolerance and insulin sensitivity. Circulation glutathione levels in healthy participants was increased following cold exposure selectively in participants with high BAT activity while not in those without. These results suggest that mitochondrial catabolism of BCAAs regulates systemic glucose tolerance in an energy expenditure-dependent and -independent manner.

研究分野：代謝学、生理学

キーワード：エネルギー消費量 褐色脂肪組織 分岐鎖アミノ酸 インスリン抵抗性 トランスポーター

1. 研究開始当初の背景

肥満や糖尿病患者では血中 BCAA 濃度が上昇することから、高 BCAA 血症とインスリン抵抗性の因果関係が盛んに研究されている。しかし、その因果関係の全容は解明されていない。これまでの研究で我々は、熱産生・エネルギー消費に特化した特殊な脂肪組織である褐色脂肪組織 (BAT) において BCAA が活発に代謝分解されること、BAT 特異的に BCAA 代謝を障害させたマウスでは強いインスリン抵抗性が認められることを報告した (Yoneshiro T et al. Nature 2019)。また、BCAA は分解されたのちに TCA 回路の中間体となってアナブレロティック反応に寄与し、効率的な BAT 熱産生に寄与することが分かった。しかし、BAT ではグルコースや脂肪酸が主な基質となるため、BCAA の利用を止めるだけでなぜ顕著な耐糖能異常に至るのかは不明なままである。

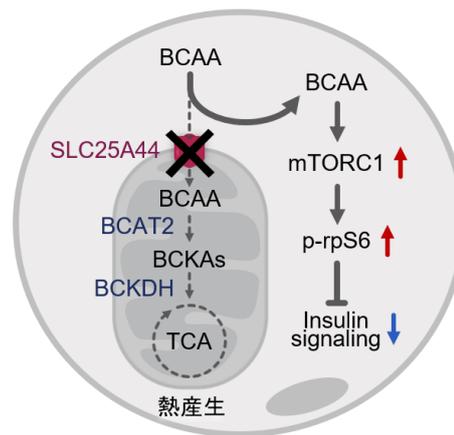


図 1. SLC25A44 を介した BCAA 代謝運命とインスリン感受性の関係の仮説的モデル

BCAA はエネルギー基質としてだけでなく、細胞内のシグナル物質としても機能し、インスリン感受性の制御に関与する可能性がある。最近我々は、ミトコンドリア取込アッセイやプロテオリポソーム実験などを用い、ミトコンドリア BCAA トランスポーター SLC25A44 を同定した。しかし、SLC25A44 が全身性糖代謝恒常性に果たす病理学的意義とその分子基盤については検証報告がない。

2. 研究の目的

本研究では、BAT におけるミトコンドリアトランスポーター SLC25A44 を介した BCAA 代謝分解に焦点を絞り、エネルギー代謝調節およびインスリン感受性の制御に果たす生理的役割とメカニズムを調べた。

3. 研究の方法

全身性インスリン感受性の制御における SLC25A44 の役割を調べるため、*Slc25a44* 欠損マウスと対照マウスのオスまたはメスを高脂肪食で 10 週程度飼育し、体重増加量を比較した。耐糖能、インスリン感受性を調べるため、糖負荷試験、インスリン負荷試験を行った。

SLC25A44 を介したインスリン感受性制御の責任臓器を明らかにするため、*Slc25a44* 欠損マウスと対照マウスに麻酔下で腹部大静脈からインスリンまたは生理食塩水を投与し、BAT、白色脂肪組織、骨格筋、肝臓を採取し、各組織の AKT や RPS6 のリン酸化を定量し、抹消組織におけるインスリン感受性を評価した。同様に絶食下でも各組織の AKT や RPS6 のリン酸化を定量した。

SLC25A44 を介した BCAA 代謝分解が BAT の熱産生機能に果たす役割を調べるため、BAT 特異的 *Slc25a44* 欠損マウス (*Slc25a44*^{fllox/fllox}::Ucp1-Cre) と同腹コントロールマウス (*Slc25a44*^{fllox/fllox}) を作製し、組織温度計を用いて BAT の熱産生機能を調べた。

Slc25a44 の欠損により細胞質内に BCAA が蓄積するかを直接的に評価するため、*Slc25a44*-KO 褐色脂肪細胞と対照褐色脂肪細胞を培養し、ノルエピネフリン (NE) 刺激を与えながら [U-¹³C]Leucine 安定同位体を用いたメタボロミクスを実施した。

SLC25A44 のアミノ酸配列は、ヒトとマウスで約 20%程度異なる。ヒト SLC25A44 の BCAA 輸送機能と褐色脂肪細胞の熱産生機能への関与を調べるため、*Slc25a44*-KO マウス褐色脂肪細胞にヒト SLC25A44 を強制発現させ、NE 誘導性酸素消費量を測定した。

PET/CT で BAT 機能を評価したヒト成人ボランティアから寒冷刺激前後に採取した血液サンプルを解析し、BCAA 由来代謝産物群を定量評価し、寒冷刺激応答性の濃度変化と BAT 活性の関係を解析した。

4. 研究成果

・ SLC25A44 と食事性肥満とインスリン抵抗性

Slc25a44 欠損マウス (雄) と同腹コントロールマウス (雄) を高脂肪食で飼育したところ、体重には有意な差が認められなかったが、血中グルコース濃度と血中 BCAA 濃度が *Slc25a44* 欠損マウスで上昇した。このマウスに糖負荷試験とインスリン試験を行ったところ、*Slc25a44* 欠損マウスで耐糖能の低下とインスリン抵抗性が認められた。同様の実験を雌マウスでも実施し、類似の結果が得られた (引用文献 1)。

・ 抹消組織のインスリンシグナリング評価

絶食条件下で BAT を採取したところ、コントロールマウスでは mTORC1 活性化の指標である RPS6 のリン酸化が検出されなかったのに対し、*Slc25a44* 欠損マウスでは中程度のリン酸化が検出された。しかし、mTORC2 活性化の指標 AKT のリン酸化はどちらのマウスでも起こっていなかった。インスリン負荷後に BAT を採取したところ、AKT と RPS6 の両方のリン酸化がコントロールマウスに比べて *Slc25a44* 欠損マウス低下していた。

・ BAT 特異的 *Slc25a44* 欠損マウスの BAT 機能評価

BAT 特異的 *Slc25a44* 欠損マウスと同腹コントロールマウスの脳室内にプロスタグランジン E2 を投与し、交感神経を介した BAT 熱産生誘導して BAT 組織温度を測定したところ、BAT の温度上昇はコントロールマウスに比べて BAT 特異的 *Slc25a44* 欠損マウスで減弱した (文献 1)。

・ *Slc25a44* 欠損が細胞内の BCAA 蓄積量と BCAA 代謝運命に及ぼす影響

Slc25a44 欠損褐色脂肪細胞を培養し、¹³C,¹⁵N 標識メタボロミクスを行ったところ、細胞内の標識 BCAA と標識 α ケト酸の量がコントロール細胞に比べて減少した。また、BCAA 由来 ¹³C で標識された TCA 回路中間体量も欠損細胞で減少した (引用文献 1)。また、¹⁵N の追跡から BCAA のアミノ基がグルタチオンなどのインスリン感受性に関与する代謝物の合成に活発に使われることが判明した。

・ ヒト SLC25A44 の機能解析と熱産生における役割

Slc25a44-KO マウス褐色脂肪細胞にヒト SLC25A44 を強制発現させたところ、BCAA 存在下での NE 誘導性酸素消費量が上昇した。ヒトの血清中のグルタチオン濃度は寒冷刺激により上昇すること、この上昇量と PET/CT で調べた BAT 活性が正相関することを見出した (引用文献 2)。

以上の結果から、ミトコンドリア BCAA トランスポーターである SLC25A44 は BAT における BCAA 代謝分解と TCA 回路の回転率およびグルタチオンの生合成に寄与することにより、エネルギー消費依存的、また非依存的に全身性耐糖能とインスリン感受性を制御することが示唆された (文献 2, 3)。

引用文献

- 1) Yoneshiro T, Kataoka N, Walejko JM, et al. *Elife* 10: e66865, 2021.
- 2) Verkerke ARP, Wang D, Yoneshiro T (co-first), et al. *Cell* 187: 2359-2374, 2024.
- 3) Brown Z, Yoneshiro T (corresponding). *Endocr J* 71: 89-100, 2024.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 29件／うち国際共著 10件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Verkerke ARP, Wang D, Yoshida N, Taxin ZH, Shi X, Zheng S, Li Y, Auger C, Oikawa S, Yook JS, Granath-Panelo M, He W, Zhang GF, Matsushita M, Saito M, Gerszten RE, Mills EL, Banks AS, Ishihama Y, White PJ, McGarrah RW, Yoneshiro T, Kajimura S.	4. 巻 187
2. 論文標題 BCAA-nitrogen flux in brown fat controls metabolic health independent of thermogenesis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 2359 ~ 2374.e18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2024.03.030	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 Brown Z, Yoneshiro T.	4. 巻 71
2. 論文標題 Brown fat thermogenesis and branched-chain amino acids in metabolic disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 89 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ23-0205	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 Ito R, Xie S, Tumenjargal M, Sugahara Y, Yang C, Takahashi H, Arai M, Inoue SI, Uchida A, Nakano K, Choi H, Yang G, Zhao Y, Yamaguchi R, Jin H, Sagae H, Wada Y, Tanaka T, Kimura H, Kodama T, Aburatani H, Takeda K, Inagaki T, Osborne TF, Yoneshiro T, Matsumura Y, Sakai J.	4. 巻 27
2. 論文標題 Mitochondrial biogenesis in white adipose tissue mediated by JMJD1A-PGC-1 axis limits age-related metabolic disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 109398 ~ 109398
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2024.109398	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 Ishida Y, Matsushita M, Yoneshiro T, Saito M, Fuse S, Hamaoka T, Kuroiwa M, Tanaka R, Kurosawa Y, Nishimura T, Motoi M, Maeda T, Nakayama K.	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Genetic evidence for involvement of β -2-adrenergic receptor in brown adipose tissue thermogenesis in humans	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Int J Obes (Lond)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41366-024-01522-6	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 Aita S, Matsushita M, Yoneshiro T, Hatano T, Kameya T, Ohkubo I, Saito M	4. 巻 9
2. 論文標題 Brown adipose tissue-associated postprandial thermogenesis in humans: Different effects of isocaloric meals rich in carbohydrate, fat, and protein	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Endocrinol	6. 最初と最後の頁 1040444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2022.1040444	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 Takahashi H, Yang G, Yoneshiro T, Abe Y, Ito R, Yang C, et al.	4. 巻 13
2. 論文標題 MYPT1-PP1 phosphatase negatively regulates both chromatin landscape and co-activator recruitment for beige adipogenesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nat Commun	6. 最初と最後の頁 57151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-33363-0	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 Tanaka R, Hamaoka-Fuse S, Kuroiwa M, Kurosawa Y, Endo T, Kime R, Yoneshiro T, Hamaoka T	4. 巻 19
2. 論文標題 The effects of 10-week strength training in the winter on brown-like adipose tissue vascular density	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Environ Res Public Health	6. 最初と最後の頁 10375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph191610375	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 Wang Q, Li H, Tajima K, Verkerke ARP, Taxin ZH, Hou Z, Cole JB, Li F, Wong J, Abe I, Pradhan RN, Yamamuro T, Yoneshiro T, Hirschhorn JN, Kajimura S	4. 巻 609
2. 論文標題 Post-translational control of beige fat biogenesis by PRDM16 stabilization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 151-158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-022-05067-4	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 Izawa S, Yoneshiro T, Kondoh K, Nakagiri S, Okamatsu-Ogura Y, Terao A, Minokoshi Y, Yamanaka A, Kimura K	4. 巻 600
2. 論文標題 Melanin-concentrating hormone-producing neurons in the hypothalamus regulate brown adipose tissue and thus contribute to energy expenditure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Physiol	6. 最初と最後の頁 815-827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP281241	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 Pan R, Yoneshiro T, Hasegawa Y, Ma X, Chen Y	4. 巻 13
2. 論文標題 Editorial: Novel therapeutic strategy against obesity by targeting thermogenic fat	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Endocrinol	6. 最初と最後の頁 1052966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2022.1052966	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 米代武司	4. 巻 75
2. 論文標題 食品成分による褐色脂肪の活性化と抗肥満効果に関する研究	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本栄養・食糧学会誌	6. 最初と最後の頁 297-304
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 米代武司, 梶村真吾	4. 巻 40
2. 論文標題 脂肪組織における分岐鎖アミノ酸代謝と肥満	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 2222-2226
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 米代武司	4. 巻 60
2. 論文標題 褐色脂肪組織の熱産生と体温調節	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 8-13
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 -

1. 著者名 米代武司	4. 巻 40
2. 論文標題 褐色脂肪組織の分岐差アミノ酸代謝異常と肥満・糖尿病	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1175-1181
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 -

1. 著者名 米代武司	4. 巻 280
2. 論文標題 褐色脂肪組織の機能制御における分岐鎖アミノ酸代謝の役割	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1160-1165
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 -

1. 著者名 Matsumura Y, Ito R, Yajima A, Yamaguchi R, Tanaka T, Kawamura T, Magoori K, Abe Y, Uchida A, Yoneshiro T, Hirakawa H, Zhang J, Arai M, Yang C, Yang G, Takahashi H, Fujihashi H, Nakaki R, Yamamoto S, Ota S, Tsutsumi S, Inoue S, Kimura H, Wada Y, Kodama T, Inagaki T, Osborne TF, Aburatani H, Node K, Sakai J	4. 巻 12
2. 論文標題 Spatiotemporal dynamics of SETD5-containing NCoR?HDAC3 complex determines enhancer activation for adipogenesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 7045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-27321-5	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 該当する

1. 著者名 Yoshida N, Yamashita T, Osone T, Hosooka T, Shinohara M, Kitahama S, Sasaki K, Sasaki D, Yoneshiro T, Suzuki T, Emoto T, Saito Y, Ozawa G, Hirota Y, Kitaura Y, Shimomura Y, Okamatsu-Ogura Y, Saito M, Kondo A, Kajimura S, Inagaki T, Ogawa W, Yamada T, Hirata KI	4. 巻 24
2. 論文標題 Bacteroides spp. promotes branched-chain amino acid catabolism in brown fat and inhibits obesity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103342 ~ 103342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103342	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 Yoneshiro T, Matsushita M, Sugita J, Aita S, Kameya T, Sugie H, Saito M	4. 巻 67
2. 論文標題 Prolonged Treatment with Grains of Paradise (Aframomum melegueta) Extract Recruits Adaptive Thermogenesis and Reduces Body Fat in Humans with Low Brown Fat Activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 99 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.67.99	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 Yoneshiro T, Kataoka N, Walejko JM, Ikeda K, Brown Z, Yoneshiro M, Crown SB, Osawa T, Sakai J, McGarrah RW, White PJ, Nakamura K, Kajimura S.	4. 巻 10
2. 論文標題 Metabolic flexibility via mitochondrial BCAA carrier SLC25A44 is required for optimal fever	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 eLife	6. 最初と最後の頁 e66865
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7554/eLife.66865	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 該当する

1. 著者名 Izawa S, Yoneshiro T, Kondoh K, Nakagiri S, Okamatsu-Ogura Y, Terao A, Minokoshi Y, Yamanaka A, Kimura K	4. 巻 600
2. 論文標題 Melanin concentrating hormone producing neurons in the hypothalamus regulate brown adipose tissue and thus contribute to energy expenditure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 815 ~ 827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1113/JP281241	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 Walejko JM, Christopher BA, Crown SB, Zhang GF, Pickar-Oliver A, Yoneshiro T, Foster MW, Page S, van Vliet S, Ilkayeva O, Muehlbauer MJ, Carson MW, Brozinick JT, Hammond CD, Gimeno RE, Moseley MA, Kajimura S, Gersbach CA, Newgard CB, White PJ, McGarrah RW	4. 巻 12
2. 論文標題 Branched-chain -ketoacids are preferentially reaminated and activate protein synthesis in the heart	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21962-2	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 該当する

1. 著者名 Nabatame Y, Hosooka T, Aoki C, Hosokawa Y, Imamori M, Tamori Y, Okamatsu-Ogura Y, Yoneshiro T, Kajimura S, Saito M, Ogawa W	4. 巻 12
2. 論文標題 Kruppel like factor?15 regulates fuel switching between glucose and fatty acids in brown adipocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1144 ~ 1151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13511	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 米代武司, 田島一樹	4. 巻 38
2. 論文標題 褐色脂肪細胞の新たな研究の展開	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 1059-1061
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 -

1. 著者名 米代武司	4. 巻 39
2. 論文標題 褐色脂肪組織の個人差と肥満: BCAAの役割	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 775-781
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 -

1. 著者名 米代武司, 曾我朋義, 梶村真吾	4. 巻 1
2. 論文標題 褐色脂肪組織におけるアミノ酸代謝と糖尿病	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 実験医学 別冊 メタボロミクス実践ガイド	6. 最初と最後の頁 280-282
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 -

1. 著者名 Walejko Jacquelyn M., Christopher Bridgette A., Crown Scott B., Zhang Guo-Fang, Pickar-Oliver Adrian, Yoneshiro Takeshi, Foster Matthew W., Page Stephani, van Vliet Stephan, Ilkayeva Olga, Muehlbauer Michael J., Carson Matthew W., Brozinick Joseph T., et al	4. 巻 12
2. 論文標題 Branched-chain -ketoacids are preferentially reaminated and activate protein synthesis in the heart	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-21962-2	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 該当する

1. 著者名 Nabatame Yuko, Hosooka Tetsuya, Aoki Chikako, Hosokawa Yusei, Imamori Makoto, Tamori Yoshikazu, Okamatsu Ogura Yuko, Yoneshiro Takeshi, Kajimura Shingo, Saito Masayuki, Ogawa Wataru	4. 巻 in press
2. 論文標題 Kruppel like factor?15 regulates fuel switching between glucose and fatty acids in brown adipocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13511	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 Yoneshiro Takeshi, Rodriguez-Rodriguez Rosalia, Betz Matthias Johannes, Rensen Patrick C. N.	4. 巻 11
2. 論文標題 Editorial: Current Challenges for Targeting Brown Fat Thermogenesis to Combat Obesity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 600341
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.600341	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 Hamaoka Takafumi, Nirengi Shinsuke, Fuse Sayuri, Amagasa Shiho, Kime Ryotaro, Kuroiwa Miyuki, Endo Tasuki, Sakane Naoki, Matsushita Mami, Saito Masayuki, Yoneshiro Takeshi, Kurosawa Yuko	4. 巻 11
2. 論文標題 Near-Infrared Time-Resolved Spectroscopy for Assessing Brown Adipose Tissue Density in Humans: A Review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.00261	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 Saito Masayuki, Matsushita Mami, Yoneshiro Takeshi, Okamatsu-Ogura Yuko	4. 巻 11
2. 論文標題 Brown Adipose Tissue, Diet-Induced Thermogenesis, and Thermogenic Food Ingredients: From Mice to Men	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.00222	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 Sponton Carlos H, Hosono Takashi, Taura Junki, Jedrychowski Mark P, Yoneshiro Takeshi, Wang Qiang, Takahashi Makoto, Matsui Yumi, Ikeda Kenji, Oguri Yasuo, et al.	4. 巻 21
2. 論文標題 The regulation of glucose and lipid homeostasis via PLTP as a mediator of BAT-liver communication.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e49828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201949828	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

〔学会発表〕 計27件（うち招待講演 16件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 生活習慣病予防を目指した褐色脂肪組織の研究：基礎と臨床の両立を目指して
3. 学会等名 日本動脈硬化学会研究者育成部会研究者育成セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松村欣宏, 伊藤亮, 矢島あゆむ, 山口玲, 田中十志也, 川村猛, 馬郡健太, 内田あおい, 米代武司, 張吉, 楊超然, 高橋宙大, 稲垣毅, 油谷浩幸, 野出孝一, 酒井寿郎
2. 発表標題 SETD5-NCOR-HDAC3 複合体の動的変化は脂肪細胞のエンハンサーを活性化する
3. 学会等名 第26回アディポサイエンス・シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋宙大, 楊歌, 米代武司, 阿部陽平, 伊藤亮, 楊超然, 岡本真由美, 川村猛, 石濱泰, 松村欣宏, 酒井寿郎
2. 発表標題 MYPT1-PP1 脱リン酸化酵素はクロマチン構造と共活性化因子誘導の調節を介してベージュ化を抑制する
3. 学会等名 第26回アディポサイエンス・シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 三島優奈, 堤理恵, 藤本紗織, 谷口萌々花, 志内哲也, 岡松優子, 米代武司, 黒田雅士, 阪上浩
2. 発表標題 体温維持における骨格筋の役割と臓器間代謝ネットワークの解明
3. 学会等名 第26回アディポサイエンス・シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 シンポジウム「生活習慣病予防を目指した栄養代謝学：中枢・抹消組織の機能制御」食品成分による褐色脂肪組織の活性化と肥満予防
3. 学会等名 日本栄養食糧学会 北海道支部大会 冬シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 ヒト褐色脂肪組織の生理的意義の解明と肥満予防への応用
3. 学会等名 第43回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米代武司, 松下真美, 布施沙由理, 黒岩美幸, 黒澤裕子, 山本恭子, 飯田誠, 隈健一, 中村尚, 浜岡隆文, 酒井寿郎, 斉藤昌之
2. 発表標題 ヒト褐色脂肪組織と妊娠前の親の寒冷曝露：FDG-PETとNIR-TRSでの評価
3. 学会等名 第43回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 三島優奈, 堤理恵, 藤本紗織, 谷口萌々花, 志内哲也, 岡松優子, 米代武司, 黒田雅士, 阪上浩
2. 発表標題 体温維持における骨格筋の役割と臓器間代謝ネットワークの解明
3. 学会等名 第43回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松下真美, 会田さゆり, 米代武司, 斉藤昌之
2. 発表標題 ヒト褐色脂肪組織と妊娠前の親の寒冷曝露：非震え熱産生からの評価
3. 学会等名 第43回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金紫越, 米代武司, 魏宇辰, 岡本(勝山)真由美, 楊超然, 油谷浩幸, 松村欣宏, 酒井寿郎
2. 発表標題 妊娠前の父性寒冷刺激と白色脂肪のペーグ化: 前駆脂肪細胞の運命決定
3. 学会等名 第43回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 魏宇辰, 米代武司, 金紫越, 岡本(勝山)真由美, 楊超然, 太田聡, 堤修一, 油谷浩幸, 松村欣宏, 酒井寿郎
2. 発表標題 妊娠前の父性寒冷刺激と褐色脂肪細胞の活性化: 視床下部の関与
3. 学会等名 第43回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 褐色脂肪組織によるエネルギー代謝調節: BCAAの役割
3. 学会等名 第26回日本心血管内分泌代謝学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 褐色脂肪組織の分岐鎖アミノ酸消費活性と肥満
3. 学会等名 日本農芸化学会中部支部第193回支部会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 褐色脂肪細胞の分岐鎖アミノ酸代謝異常と肥満
3. 学会等名 第8回がん代謝研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 食品成分による褐色脂肪の活性化と抗肥満効果に関する研究
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 会田さゆり，松下真美，米代武司，斉藤昌之
2. 発表標題 褐色脂肪による食事誘導熱産生に及ぼす食事組成の影響
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 シンポジウム「糖脂質代謝の標的臓器と慢性炎症」褐色脂肪組織の基質選択性と糖代謝，慢性炎症
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 分岐差アミノ酸代謝を介したエネルギー恒常性の調節
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 褐色脂肪組織の分岐鎖アミノ酸クリアランス機能と糖尿病治療戦略
3. 学会等名 第94回日本生化学大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 褐色脂肪組織の熱産生と体温調節
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米代武司, 松下真美, 斉藤昌之, 酒井寿郎
2. 発表標題 褐色脂肪組織における基質選択性と酸素消費量への寄与
3. 学会等名 第27回医用近赤外線分光法研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 褐色脂肪組織の生理機能とアミノ酸代謝
3. 学会等名 第40回日本臨床運動療法学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米代武司, 松下真美, 梶村真吾, 斉藤昌之
2. 発表標題 褐色脂肪は分岐鎖アミノ酸代謝フィルターとしてエネルギー代謝を制御する
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 褐色脂肪組織における分岐鎖アミノ酸代謝とエネルギー代謝調節
3. 学会等名 第41回日本肥満学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 褐色脂肪組織における分岐鎖アミノ酸代謝とエネルギー代謝調節
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 褐色脂肪における分岐鎖アミノ酸代謝と寒冷適応
3. 学会等名 日本生理人類学会第81回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 米代武司
2. 発表標題 BCAA catabolism in brown adipose tissue and energy metabolism
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020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