

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591348

研究課題名(和文) 肝臓の代謝調節におけるアセチル基転移酵素GCN5の役割の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the role of GCN5 in the regulation of hepatic metabolism

研究代表者

松本 道宏 (Matsumoto, Michihiro)

独立行政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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ヒストンアセチル化酵素GCN5の肝糖新生調節における役割を、肝細胞ならびにマウスの肝臓における機能獲得/欠損実験により検討した。その結果、GCN5は肝糖新生系酵素の遺伝子発現に必須の酵素であること、絶食時にCITED2と結合するとその基質指向性をPGC-1 からヒストンH3へと変化させ、ヒストンH3のアセチル化の増加とPGC-1 のアセチル化抑制・活性化により、糖新生系酵素遺伝子の転写を強力に誘導することが示唆された。またGCN5の基質指向性変化の分子機構の解析も行ない、グルカゴン/cAMP依存的にGCN5がリン酸化を受けることが本作用に必須であることも明らかにした。

研究成果の概要(英文)：De novo synthesis of glucose (gluconeogenesis) from liver is induced by fasting glucagon, and is critical to maintain blood glucose levels. Such induction is dysregulated in diabetes, causing hyperglycemia. Our research shows that the histone acetyltransferase (HAT) GCN5 is an essential component for hepatic gluconeogenesis induced by glucagon/cAMP pathway. During fasting, GCN5 and CITED2 constitute a functional complex, in which GCN5 is phosphorylated. This phosphorylation promotes GCN5's substrate switch from a coactivator to histone H3, leading to optimal epigenetic changes and recruitment of transcriptional machinery for maximal gluconeogenic gene transcription. Discovery of the fasting-inducible GCN5-containing complex and the substrate switch of GCN5 are crucial in biology. In addition, disassembly of this module ameliorates hyperglycemia in diabetic mice, suggesting it as an attractive target to treat type 2 diabetes.

研究分野：糖尿病代謝学

キーワード：エネルギー代謝 転写調節 糖代謝 糖尿病 アセチル化酵素 エピゲノム修飾 グルカゴン

1. 研究開始当初の背景

肝臓からの糖新生は絶食時の低血糖による臓器障害を回避する上で不可欠である一方、2型糖尿病では病的に亢進し高血糖を惹起する。ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK)、グルコース-6-ホスファターゼ (G6Pase) などの糖新生系酵素の遺伝子転写の亢進がこの主因であり、インスリン作用不全とグルカゴン作用の過剰に基づくと考えられる。本転写調節機構を明らかにすることは、糖尿病の病態の理解と肝臓を標的とした糖尿病の新規治療薬の開発にとって重要である。

報告者らは平成 21~23 年度科学研究費の助成を受け、転写共役因子 CITED2 の肝臓の糖代謝における役割の解析を行った。その結果、(1) CITED2 はグルカゴンによる肝糖新生系酵素の発現を増強すること、(2) 本発現増強作用は、CITED2 による糖新生の鍵調節分子である転写共役因子 PGC-1 α の活性化を介すること、(3) PGC-1 α の活性化は、PGC-1 α をアセチル化し不活性化する GCN5 に CITED2 が結合し、その作用を阻害することにより起こること、(4) CITED2 の発現は糖尿病モデル動物の肝臓で増加しており、糖尿病の高血糖に関与すること、を見出した (Nat Med. 18:612-7,2012)。GCN5 は PGC-1 α アセチル化酵素としての機能の他に、ヒストンアセチル化酵素として遺伝子転写の活性化インシテとして作用することが知られているが、代謝調節における本酵素の役割はほとんど明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究では、肝臓におけるアセチル基転移酵素 GCN5 の代謝調節における役割を明らかにすることを目的とする。特に、以下の 2 点について明らかにする。

(1) 肝臓における糖脂質代謝調節における GCN5 の役割

肝臓特異的な機能獲得・欠損実験を行い、糖新生系酵素ならびに脂肪酸合成系酵素の遺伝子発現、肝糖新生能、脂肪酸合成系能に対する GCN5 の役割を明らかにする。また、耐糖能、インスリン感受性など全身のエネルギー代謝への影響をも明らかにする。さらに可能であれば、糖尿病や肝インスリン抵抗性を有するモデル動物を用いて、これらの病態への関与も検討する。

(2) 肝臓における GCN5 の活性調節の分子機構

GCN5 の肝代謝調節への関与が明らかにできれば、GCN5 の活性調節の分子機構について検討する。ホルモン (例: グルカゴン、インスリンなど) や栄養素 (例: グルコース、アセチル CoA など) による GCN5 のアセチル化活性の変化を検討する。また、摂食状態の変化や糖尿病などの病態での変化についても明らかにする。活性が変化するようであれば、その発現量、リン酸化やアセチル化と

いった翻訳後修飾の変化、さらにその変化を起こすシグナル伝達経路についても明らかにする。また、転写レベルでの量の調節に対しては、プロモーター解析などからプロモーター領域を決定し、責任転写因子の結合配列などのシスエレメントや関与する転写因子や転写共役因子などのトランスエレメントをクロマチン免疫沈降法などにより明らかにする。また、報告者らは、GCN5 と CITED2 とが相互作用し、この作用はグルカゴンにより増強することを見出しており、CITED2 の存在の有無による GCN5 の活性の変化についても検討する。

3. 研究の方法

野生型マウスにおいて肝臓特異的に GCN5 をノックダウンあるいは強発現し、代謝表現型解析を行い、GCN5 の肝糖新生への影響、ならびに全身のエネルギー代謝における影響を検討する。また、これらのマウスに高脂肪食負荷や肥満・糖尿病の遺伝的背景の導入を行い、インスリン抵抗性の病態における肝 GCN5 の関与を明らかにする。培養肝細胞においても GCN5 の機能喪失ならびに機能獲得実験を行い、肝糖新生をはじめとする代謝調節遺伝子発現などへの影響を *in vitro* でも検討する。各種ホルモンや栄養素などの細胞外刺激が GCN5 の活性へ与える影響についても培養肝細胞ならびにマウス個体への投与実験により検討する。活性の変化が起こることが明らかとなれば、その調節の分子機構を検討する。以下に詳細を記す。

(1) GCN5 ノックダウンならびに強発現のためのアデノウイルスベクターの構築

U6 プロモーターの制御下に GCN5 に特異的な short hairpin RNA (shRNA) をコードするアデノウイルスベクターと CAG プロモーターの制御下に GCN5 発現ベクターを作製する。これら shRNA や GCN5 の発現が細胞に毒性を発揮し目的のウイルスが得られない場合を想定し、Cre-LoxP 発現系を用いてウイルスの作製後に目的の蛋白や shRNA を発現するようにベクターも構築する。また shRNA の至適配列を得るため、複数 (5~10 配列) の候補配列を試す予定であるが、1 つの標的配列で十分なノックダウン効果が得られない場合は、複数の shRNA を同時に発現するベクターを構築する。

(2) 肝臓における強発現ならびにノックダウンによる GCN5 の代謝調節における機能の解析

上記ベクターを用いて肝臓特異的に GCN5 が強発現ないしノックダウンされたマウスを作製し、対照マウスとともに各種代謝パラメーター、各種負荷試験による耐糖能・インスリン感受性、糖新生能、脂肪酸合成能や糖新生系酵素遺伝子の発現、グルコースクランプなどにより糖新生能などを検討する。これらの代謝表現型解析から、個体レベルで代謝調節における GCN5 の関与を明らかにする。

(3) 培養肝細胞での GCN5 の機能解析
マウス初代培養肝細胞などの培養細胞においてウイルスベクターを用いて GCN5 をノックダウンあるいは強発現し、糖新生能あるいは脂肪酸合成能やこれに関連する遺伝子の発現を検討する。グルカゴンやインスリンなどのホルモンやグルコースなどの存在下での影響についても検討する。

(4) 培養肝細胞における GCN5 の活性調節機構の解析

上記の検討より、GCN5 の代謝調節への関与が明らかとなれば、グルカゴン、インスリンなどのホルモンやグルコースなどの栄養素のような細胞外刺激が GCN5 の活性に与える影響を培養肝細胞において検討する。GCN5 の活性は、抗 GCN5 抗体免疫沈降産物中の基質ヒストン H3.1 のアセチル化を定量する *in vitro* HAT assay により測定する。活性の変化が認められれば、活性を調節するシグナル伝達経路について、培養肝細胞における候補シグナル伝達分子に対する siRNA を用いた機能喪失実験ならびに機能獲得実験により明らかにする。また、活性の変化が、発現量の変化あるいはリン酸化やアセチル化といった翻訳後修飾の変化に由来するかといった点も明らかにする。さらに、GCN5 と CITED2 とが相互作用し、この作用はグルカゴンなどにより増強することを見出しており、CITED2 の存在下でも上記の点を検討する。

(5) マウスの肝臓における GCN5 の活性調節機構の解析

野性型マウスと肝臓特異的に GCN5 が強発現あるいはノックダウンされたマウスを用いて、上記(4)で明らかになった GCN5 の活性調節機構が個体においても作用していることを検証する。

(6) 肝臓における GCN5 のインスリン抵抗性への関与の検討

高脂肪食負荷肥満マウスないしは肥満糖尿病のモデルである db/db マウスにおいて肝臓特異的に GCN5 を強発現あるいはノックダウンし、上記(1)の野性型マウスにおけるのと同様の解析を行い、インスリン抵抗性への GCN5 の関与を検討する。

4. 研究成果

肝糖新生調節における GCN5 の HAT としての役割を解明するため、GCN5 ないし GCN5 に対する shRNA をコードするアデノウイルスベクターを用いた機能獲得および欠損実験などを行った。マウスの肝臓における GCN5 のノックダウン (KD) により、絶食時の糖新生系酵素の発現抑制、空腹時血糖ならびにピルビン酸負荷時の血糖上昇反応が低下した。肥満糖尿病モデルマウスである db/db マウスの肝臓では GCN5 発現が増強していたが、GCN5 の KD により血糖値と糖新生系酵素発現が低下した。初代培養肝細胞においては、cAMP 刺激、PGC-1 α ないし

CITED2 の強発現による糖新生は、GCN5 の KD により減少した。また cDNA マイクロアレイを用いた網羅的な遺伝子発現解析を行い、GCN5 が糖新生系酵素遺伝子を含む絶食応答遺伝子群の発現を制御すること、これらの遺伝子の多くが PGC-1 α ・CITED2 による調節も受けることを見出した。これらの結果から GCN5 は肝細胞において絶食応答遺伝子の発現誘導に必須の分子であることが明らかとなった。

GCN5 の活性調節の分子メカニズムを、抗 GCN5 抗体免疫沈降産物中のアセチル化活性をヒストン H3 および PGC-1 α を基質とする *in vitro* HAT assay によって検討した。GCN5 によるヒストン H3 のアセチル化活性は CITED2 の強発現によって増加し、この効果は cAMP 刺激によってさらに増強した。一方、GCN5 の PGC-1 α に対するアセチル化は CITED2 によって抑制された。

次に、グルカゴン-cAMP 経路ならびに CITED2 による GCN5 の機能調節の分子機構について詳細な解析を行った。まず肝細胞を用いたクロマチン免疫沈降法により糖新生系酵素遺伝子プロモーターへの GCN5 のリクルートとエピジェネティックな変化を検討したところ、GCN5 は cAMP 刺激時に CITED2 依存性に G6pc, Pck1 promoter に誘導され、ヒストン H3 をアセチル化することが明らかとなった。さらに GCN5 の強発現の効果を検討した。肝臓における GCN5 単独での強発現は糖新生系酵素の発現を増加させなかったが、CITED2 の強発現下に GCN5 を共発現させると、GCN5 は cAMP/CITED2 依存性に誘導された糖新生系酵素の発現をさらに大きく増加させた。

以上の結果から GCN5 は、(1) 肝糖新生系酵素の遺伝子発現に必須の HAT であること、(2) 絶食時に CITED2 と結合するとその基質指向性が PGC-1 α からヒストン H3 へと変化し、ヒストン H3 のアセチル化の増加と PGC-1 α のアセチル化抑制に基づくコアクチベーター活性の増加が同時におこり、糖新生系酵素の遺伝子転写を強力に誘導することが示唆された。

さらに cAMP/CITED2 依存性に GCN5 が基質指向性を変化させる分子機構について解析を行ない、GCN5 はグルカゴン-cAMP 依存的にリン酸化を受けること、このリン酸化が GCN5 のアセチル化基質の変換に必須であることも明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計4件)

1. A Mutant Allele Encoding DNA-Binding-Deficient Foxo1 Differentially Regulates Hepatic Glucose and Lipid Metabolism. Cook

- JR, Matsumoto M(8名中2番目), Accili D. *Diabetes*. 64(6):1951-65, 2015. 査読有 doi: 10.2337/db14-1506.
2. Gadd34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis. Inaba Y, Matsumoto M(14名中7番目), Inoue H. *Hepatology*. 61(4):1343-56, 2015. 査読有 doi: 10.1002/hep.27619.
 3. Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (RAC1) regulates glucose-stimulated insulin secretion via modulation of F-actin. Asahara S, Matsumoto M(20名中17番目), Kido Y. *Diabetologia*. 56(5):1088-97, 2013. 査読有 doi: 10.1007/s00125-013-2849-5.
 4. InsP3R-Ca²⁺ signaling takes center stage in the hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. Matsumoto M. *Cell Res*. 22(11):1530-2, 2012.
- 〔学会発表〕(計60件)
1. CITED2-GCN5 複合体による肝糖新生調節機構の解明, 酒井真志人, 松本道宏 他: 第29回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 京都, 2月13日, 2015. CITED2-GCN5 複合体による肝糖新生調節機構の解明, 酒井真志人, 松本道宏 他: 第29回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 京都, 2月13日, 2015.
 2. CITED2-GCN5 複合体による肝糖新生調節機構の解明, 酒井真志人, 松本道宏 他: 第26回分子糖尿病学シンポジウム, 高知, 12月6日, 2014.
 3. ヒストンアセチル化酵素 GCN5 は CITED2 依存的に基質指向性を変化させ肝臓の糖新生を制御する, 松本道宏, 酒井真志人: 第37回日本分子生物学会ワークショップ「食」と「カラダ」の相互作用:メタゲノミクスからニュートリゲノミクスまで, 東京, 11月27日, 2014.
 4. ヒストンアセチル化酵素 GCN5 による肝臓の糖新生調節機構の解明, 酒井真志人, 松本道宏 他: 第29回日本糖尿病合併症学会, 東京, 10月4日, 2014.
 5. CITED2-GCN5 複合体を介して糖新生制御機構の解明. 松本道宏: 自然科学研究機構 生理学研究所研究会 臓器相関による生体制御システムとその変容の仕組み, 岡崎, 9月28日, 2014.
 6. Histone acetyltransferase GCN5 regulates hepatic gluconeogenesis through CITED2-dependent substrate switch. Sakai M, Kasuga M, Matsumoto M. 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress, Kyoto, Japan, September 13, 2014.
 7. 2型糖尿病の肝代謝障害の分子機構～脂肪肝と糖新生亢進を中心に～. 松本道宏: 4th Annual Diabetes Conferences for Clinicians by Clinicians (DCCC), 東京, 7月4日, 2014.
 8. CITED2-GCN5 複合体による肝糖新生調節機構. 松本道宏, 酒井真志人, 春日雅人, : 第14回日本蛋白質科学会年会ワークショップ 生命素子による転写環境とエネルギー代謝のクロストーク制御, 横浜, 6月27日, 2014.
 9. ヒストンアセチル化酵素 GCN5 による肝臓の糖新生調節機構の解明. 酒井真志人, 松本道宏 他: 第57回日本糖尿病学会年次学術集会, 大阪, 5月24日, 2014.
 10. CITED2-GCN5 複合体による肝糖新生調節機構の解明. 酒井真志人, 松本道宏 他: 第87回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム16 若手研究者シンポジウム, 福岡, 4月25日, 2014.
 11. ヒストンアセチル化酵素 GCN5 による肝臓の糖新生調節機構の解明. 酒井真志人, 松本道宏 他: 第51回日本臨床分子医学会学術集会, 東京, 4月11日, 2014.
 12. The transcriptional coregulator CITED2 regulates adipocyte differentiation by interacting with retinoblastoma protein. Sakai M, Matsumoto M et al. 12th International Congress on Obesity, Kuala Lumpur, Malaysia, March 17, 2014.
 13. CITED2-GCN5 複合体による肝糖新生調節機構の解明. 松本道宏: 第28回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会シンポジウム2; 糖尿病・肥満モデル動物を用いた治療薬の開発研究, 宮崎, 2月15日, 2014.
 14. ヒストンアセチル化酵素 GCN5 による肝臓の糖新生調節機構の解明(若手研究奨励賞審査口演), 酒井真志人, 松本道宏 他: 第28回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会, 宮崎, 2月14日, 2014.
 15. The histone acetyltransferase GCN5 regulates hepatic gluconeogenesis through a CITED2-dependent substrate switch. Sakai M, Kasuga M, Matsumoto M. Keystone Symposia, Challenges and Opportunities in Diabetes Research and Treatment. Vancouver, British Columbia, Canada, January 14, 2014.
 16. The Histone Acetyltransferase GCN5 Is an Essential Regulator of Hepatic Gluconeogenesis. Sakai M, Matsumoto M et al International

- Symposium on Transcription and Metabolism 2013, Awaji, Hyogo, November 12, 2013.
17. ヒストンアセチル化酵素 GCN5 による肝糖代謝調節機構の解明(若手研究奨励賞審査口演), 酒井真志人, 松本道宏 他: 第 34 回日本肥満学会, 東京, 10 月 11 日, 2013.
 18. Central Role of Fasting Inducible CITED2-GCN5 Interaction in Hepatic Gluconeogenesis. Matsumoto M. Asia-Pacific Diabetes and Obesity (APDO) Study Group symposium 2013, Tokyo, October 12, 2013.
 19. 転写調節分子 CITED2 による代謝制御機構. 松本道宏: 国立健康・栄養研究所内セミナー, 東京, 10 月 10 日, 2013.
 20. 肝臓における 2 型糖尿病治療標的の同定への試み 肝糖産生亢進と脂肪肝を中心に. 松本道宏: 日本医科大学老人病研究所セミナー, 川崎, 9 月 26 日, 2013.
 21. The Histone Acetyltransferase GCN5 is an Essential Regulator of hepatic Gluconeogenesis. Mashito Sakai M, Kasuga M, Matsumoto M. 1st Annual Helmholtz-Nature Medicine Diabetes Conference, Munich, Sep 2013.
 22. 転写調節分子 CITED2 による代謝制御機構の解明. 松本道宏: 第 34 回 Osaka Diabetes Forum - Paradigm Conversion for Diabetes -, 大阪, 8 月 22 日, 2013.
 23. 肝インスリン抵抗性による病態の分子機構—肝糖産生亢進と脂肪肝を中心に—. 松本道宏: 第 6 回 Metabolic-Hepatology 研究会, 仙台, 7 月 30 日, 2013.
 24. CITED2-GCN5 複合体による肝糖新生調節機構の解明. 松本道宏, 酒井真志人, 春日雅人: 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会特別シンポジウム 3; インスリン作用研究の進化と展望, 熊本, 5 月 17 日, 2013.
 25. ヒストンアセチル化酵素 GCN5 による肝臓の糖新生調節機構の解明(若手研究奨励賞審査口演), 酒井真志人, 松本道宏 他: 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会, 熊本, 5 月 16 日, 2013.
 26. CITED2: a new player in hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. Matsumoto M. 1st Korea-Japan Diabetes Forum, 26th Spring Congress of Korean Diabetes Association, ICC JEJU, Korea, May 11, 2013.
 27. ヒストンアセチル化酵素 GCN5 による肝糖代謝調節機構, 酒井真志人, 松本道宏 他: 第 86 回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 4 月 27 日, 2013.
 28. ヒストンアセチル化酵素 GCN5 による肝臓の糖新生調節機構の解明. 酒井真志人, 松本道宏 他: 第 50 回日本臨床分子医学会学術集会, 東京, 4 月 12 日, 2013.
 29. ヒストンアセチル化酵素 GCN5 による肝糖代謝調節機構. 酒井真志人, 松本道宏 他: 第 7 回炎症・脂質代謝・メタボリサーチフォーラム, 東京, 2 月 9 日, 2013.
 30. The Role of CITED2 in the Hormonal Regulation of Hepatic Gluconeogenesis. M. Matsumoto, Mashito Sakai, Masato Kasuga: 第 85 回 日本生化学会大会シンポジウム: Networks of transcription and metabolism: physiology, disease, and structural basis. 福岡, 12 月 15 日, 2012.
 31. ヒストンアセチル化酵素 GCN5 による肝糖代謝調節機構 (Workshop), 酒井真志人, 松本道宏 他: 第 35 回日本分子生物学会年会, 福岡, 12 月 11 日, 2012.
 32. ヒストンアセチル化酵素 GCN5 による肝糖代謝調節機構. 酒井真志人, 松本道宏 他: 第 24 回分子糖尿病学シンポジウム, 東京, 12 月, 2012.
 33. 肝臓における新たな糖代謝調節メカニズム. 松本道宏: 「食」による生活習慣病予防医学の展開, 金沢, 12 月 6 日, 2012.
 34. ホルモンによる肝糖産生制御機構—転写調節分子 CITED2 を中心に—. 松本道宏: 糖尿病・メタボリックシンドロームリサーチ special meeting, 富山, 12 月 5 日, 2012.
 35. 絶食応答性のヒストン修飾酵素による代謝調節機構の解析. 松本道宏: 公益財団法人 日本応用酵素協会 第 38 回研究発表会, 大阪, 11 月 19 日, 2012.
 36. CITED2 links hormonal signaling to PGC-1 acetylation in regulation of gluconeogenesis. Sakai M, Matsumoto M et al. 9th IDF-WPR Congress / 4th AASD Scientific Meeting. Japan, November, 2012.
 37. CITED2: a new player in hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. Matsumoto M. 2012 International Conference on Diabetes and Metabolism, Seoul, Korea, November 9, 2012.
 38. 肝臓を標的とした糖尿病治療標的の探索への取り組み. 松本道宏: 医薬基盤研究所セミナー, 大阪, 10 月 25 日, 2012.
 39. 転写調節分子 CITED2 による肝糖産生制御機構. 松本道宏: 第 1 回代謝と脳心血管疾患研究会, 京都, 9 月 29 日,

- 2012.
40. 32. CITED2 はホルモン応答性に PGC-1 のアセチル化を調節し、肝糖産生を制御する, 酒井真志人, 松本道宏, 他: 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会, 横浜, 5 月 19 日, 2012.
 41. CITED2: a new player in hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis. Matsumoto M. 2012 Asia-Pacific Diabetes and Obesity (APDO) Study Group Symposium Joint with Korean Endocrinology Society, Seoul, Korea, April 20, 2012.
 42. CITED2 はホルモン応答性に PGC-1 のアセチル化を調節し、肝糖産生を制御する, 酒井真志人, 松本道宏 他: 第 49 回日本臨床分子医学会学術総会, 京都, 4 月 13 日, 2012.

〔図書〕(計 12 件)

1. インスリン・グルカゴンと飢餓応答. 松本道宏, 酒井真志人. *The Lipid* 26(1): 14-21, 2015.1
2. 肝糖新生と糖尿病の創薬標的. 松本道宏, *BIO Clinica* 29 (14): 1368-1372, 2014.
3. 肝臓でのインスリン作用とその障害. 松本道宏, *ホルモンと臨床* 60(11): 19-27, 2012. (2014 年 5 月 30 日発行)
4. 糖尿病の分子標的と治療薬事典, 第 1 部 4 章 肝臓, 概論 肝臓における代謝調節と治療の分子標的, 監修: 春日雅人, 編集: 綿田裕孝, 松本道宏, 著者 松本道宏, 井上啓, 羊土社. 130-135, 2013.6.1.
5. 糖尿病の分子標的と治療薬事典, 第 1 部 4 章 肝臓, SREBP, FASN, LDL 受容体, HMG 還元酵素, 監修: 春日雅人, 編集: 綿田裕孝, 松本道宏, 著者 松本道宏, 羊土社. 146-149, 154-157, 2013.6.1.
6. 糖尿病の分子標的と治療薬事典, 第 1 部 4 章 肝臓, PPAR α , PPAR γ , スクアレン合成酵素, キサンチンオキシダーゼ, 監修: 春日雅人, 編集: 綿田裕孝, 松本道宏, 著者 酒井真志人, 松本道宏, 羊土社. 150-153, 158-159, 162-163, 2013.6.1.
7. 転写共役因子 CITED2 による膵ホルモン応答性の肝糖新生制御機構. 松本道宏, 酒井真志人. *Diabetes Journal* 41(2): 44-45, 2013.
8. 転写調節分子 CITED2 による肝臓における新たな糖代謝調節メカニズム. 松本道宏, 酒井真志人. *医学のあゆみ* 245(3): 260-261, 2013(2013.4.20)
9. CITED2 はホルモン応答性に PGC-1 のアセチル化を調節し肝糖新生を制御する. 松本道宏, 酒井真志人, 春日雅人. *Diabetes Update* 2(1): 16-18, 2013

10. 糖尿病学 2013, 基礎研究 3. 転写共役因子 CITED2 による新たな肝糖新生制御メカニズム, 編集: 門脇孝, 著者 松本道宏, 酒井真志人, 診断と治療社. 18-28, 2013.5.10.
11. 臓器別のインスリン抵抗性. 期待されるチアゾリジン薬 第 2 版, 編集 門脇孝, 著者 松本道宏, 春日雅人. フジメディカル出版. 76-81, 2013 (2013 年 5 月 10 日).
12. 最新内科学, 糖代謝調節, 総編集 門脇孝, 永井良三, 著者 松本道宏, 春日雅人. 西村書店. 1030-1033, 2012.7.24.

〔その他〕

ホームページ

<http://www.rincgm.jp/department/dia/03/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 道宏 (MATSUMOTO, Michihiro)
 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: 9 0 4 6 7 6 6 3

(2) 研究協力者

酒井真志人 (SAKAI, Mashito)
 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・室長
 研究者番号: 4 0 6 4 3 4 9 0