

令和元年6月16日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2013～2017

課題番号：25221204

研究課題名(和文) インスリン受容体基質複合体の機能修飾を介したインスリン様活性制御法の開発

研究課題名(英文) Development of methods to regulate abnormality of insulin-like activity by modulation of function of insulin receptor substrates-associated complex

研究代表者

高橋 伸一郎 (Takahashi, Shin-Ichiro)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・教授

研究者番号：00197146

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 170,200,000円

研究成果の概要(和文)：動物の正常な生命活動に必須な同化ホルモン、インスリン/インスリン様成長因子(IGF)の広範な生理活性(インスリン様活性)の発現には、シグナル伝達分子であるインスリン受容体基質(IRS)が必須である。我々は、IRSが多くのタンパク質(IRSAP)やRNAと相互作用して巨大な分子複合体(IRSome)を形成し、これが全く新しいメカニズムでインスリン様活性の調節に重要な役割を果たすことを解明した。更に、IRSAPの量やIRSとの相互作用を制御することにより、がんや糖尿病をはじめとした種々の疾病の症状を緩和できることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IRSは、インスリン/IGFの作用発現を仲介するシグナル分子と考えられてきたが、本研究により、ホルモンの刺激とは独立して、他のタンパク質やRNAなどと相互作用し、インスリン様活性を修飾する「足場タンパク質」としても機能していることを示した。研究過程で、IRSomeにはRNAが含まれ、これが複合体の形成と同時に、RNA代謝を調節している、また、アミノ酸欠乏のシグナル自身がインスリン様活性を誘導するという全く新しい代謝調節機構の存在も明らかになり、これらの学術的意義は高い。本研究の成果は、成長異常、糖尿病、老化、がんなどに対して、全く新しい機序で作用する薬剤や治療法の開発への利用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Insulin-like growth factors (IGFs) and insulin induce a variety of bioactivities, including growth, differentiation, survival, increased anabolism, and decreased catabolism in many cell types and in vivo. Insulin receptor substrates (IRSs) are known to be major substrates of their receptor kinases, mediating IGF/insulin signals to direct bioactivities. In this study, we discovered that IRSs form high-molecular-mass complexes (IRSome) even without IGF/insulin stimulation. These complexes contain proteins (IRSAPs), which modulate tyrosine phosphorylation of IRSs by receptor kinases, control IRS stability, determine intracellular localization of IRSs, and regulate RNA metabolism, as well as RNAs themselves. In addition, we demonstrated that low molecular weight compounds which modulate interaction between IRS and the specific IRSAPs can improve symptoms of various age-related diseases including cancer and diabetes, disorder of modulation of insulin-like activities.

研究分野：分子内分泌学

キーワード：代謝・内分泌制御 糖尿病 がん インスリン インスリン様成長因子 インスリン受容体基質 細胞内シグナル伝達

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

インスリンは出生直後から一生にわたって糖をはじめとした物質同化の促進を担っている。このため標的組織でインスリンの生理活性が発現しないインスリン抵抗性状態が長期間続くと、世界で患者が急増しているⅡ型糖尿病を発症、日常生活に大きな支障を来す。一方、構造がプロインスリンに類似したインスリン様成長因子(IGF)は、動物の正常な発生・発達や成長、成熟後はタンパク質同化活性の維持などに必須なホルモンである。このためIGF活性の抑制は、成長期には成長遅滞を、成長後には健康寿命の延伸を阻害する。一方、過剰なIGF活性は過成長やがん化を誘導することも明らかとなっている。したがって、インスリン/IGFの生理活性(インスリン様活性)の調節機構を明らかにし、インスリン様活性を適切に制御する手法を開発することは、社会的に大きな波及効果のある緊急性の高い研究テーマである。

インスリン/IGFは、細胞膜上のそれぞれの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を活性化し、複数種のインスリン受容体基質(IRS)をチロシンリン酸化する。引き続きIRSのリン酸化チロシン残基を認識してSH2ドメインを持つさまざまなシグナル分子が結合し、PI3-kinase(PI3K)経路などの下流のシグナル伝達系を活性化する結果、広範な生理作用を発揮する。インスリン様活性の発現にはIRSのチロシンリン酸化が必須であることが証明されており、そのためIRSがインスリン様活性の調節における重要な標的分子の一つと考えられている。

我々は、他の細胞外因子によるインスリン/IGFシグナル・生理活性の修飾機構を、多くの細胞外因子と細胞種、生理活性の組み合わせで検討してきた。その結果、IRSは細胞内で多種類のIRS結合タンパク質(IRSAPと命名)と相互作用し、巨大な分子複合体(IRSomeと命名)を形成しており、他の因子の刺激や生体が置かれた生理状態に応答してIRSomeの構成タンパク質がダイナミックに変化し、インスリン/IGFシグナル・生理活性を変化させていることを発見した。

2. 研究の目的

そこで本研究では、インスリン様活性の修飾に関わっているIRSAPを網羅的に同定し、インスリン/IGF抵抗性あるいは感受性増強などへの関与を調べ、これらに関わっているIRSAPとIRSとの相互作用を修飾する低分子化合物を開発、これらを用いてIRSとIRSAPの相互作用を修飾する、あるいはIRSAPの量を変化させることでインスリン様活性が調節でき、インスリン様活性の異常が主因である種々の疾病の症状の緩和を示すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1)インスリン様活性が観察される培養細胞を用いたIRSAPの網羅的同定

種々のインスリン/IGF標的細胞より、yeast two-hybrid screening、IRSと共免疫沈降されるタンパク質のプロテオミクス解析、IRSとbiotin ligaseのfusionタンパク質を利用したBioID法などにより、IRS-1あるいはIRS-2(IRSの4種類のアイソフォームのうち、インスリン様活性発現に関与していることが示されている2種)に相互作用するIRSAPを網羅的に同定した。

(2)培養細胞系を用いて当該IRSAPとIRSの相互作用機構、IRSAPがIRSを介したインスリン様シグナル・インスリン様活性を修飾する分子機構の解析

同定したIRSAPが、IRS-1/2とどのような様式で結合するのかを検討した。特定のIRSAPについては、IRSAPとIRSの相互作用領域を結合後結晶化、この結晶をX線解析し、IRSと各種IRSAP間の結合様式を原子レベルで明らかにした。IRSAPの一つ μ 2については、これに結合するIRS内の相互作用部位のペプチドを用いた結晶化実験を行った。更に、当該IRSAPの過剰発現や発現抑制、あるいは相互作用領域の過剰発現によりIRSとIRSAPの相互作用を阻害することで、インスリン様シグナルやインスリン様活性がどのように変化するかを検討した。

(3)当該IRSAPとIRSとの相互作用を阻害する低分子化合物のスクリーニング

IRSを固定化したマイクロタイタープレートに選択した化合物を添加した後、別途調製した当該IRSAPを加えてインキュベーションし、ELISAで相互作用を調べる系を構築し、これを用いて、理化学研究所基幹研究所ケミカルバイオロジー部門が所有する35,000種類の化合物ライブラリーより、IRSとIRSAPの相互作用を修飾する低分子化合物のスクリーニングを行った。最近になり、理化学研究所では新しいスクリーニング手法として「AlphaScreen」を導入したため、我々もこのスクリーニング系の構築を行い、これを用いてIRSとIRSAPの相互作用を修飾する低分子化合物のスクリーニングを進めた。

(4)モデル細胞・動物における当該IRSAPとIRSの相互作用を化合物で阻害した際のインスリン様活性の変動の解析

当該IRSAPが過剰発現あるいはノックアウト・ノックダウンされたモデル動物や細胞、あるいは当該IRSAPとIRSとの相互作用を阻害するような低分子化合物で処理した細胞などで、インスリン様活性の変動を検討した。

4. 研究成果

(1)IRSと相互作用するタンパク質、IRSAPの同定

インスリン/IGFの標的となっている種々の培養細胞から、IRS-1あるいはIRS-2と相互作用するタンパク質(IRSAP)の同定を進め、50種類以上のタンパク質の同定に成功し、目標を達

成した。これらは機能的に、①IRS を介したインスリン様シグナル・生理活性を修飾するタンパク質、②IRS の寿命や品質を調節するタンパク質、③IRS の細胞内局在を決定するタンパク質、④新機構で生理活性を発現するタンパク質などに分類できた。このように、IRS が多くの異なる機能を有するタンパク質とインスリン/IGF 刺激非依存的に（チロシンリン酸化非依存的に）相互作用し、巨大なシグナル複合体（IRSome）を形成していることを証明した。

(2)IRSAP の機能

タンパク質の機能ごとに、代表的な研究成果の概要を示す。

① IRS を介したインスリン様シグナル・生理活性を修飾するタンパク質

- DGK ζ : DGK は diacylglycerol をリン酸化し、phosphatidic acid を産生する酵素で、PIP5K1 α など他のタンパク質とも相互作用する。我々は、脂肪細胞を用いた研究から、「インスリン刺激にตอบสนองして IRS-1 から DGK ζ ・PIP5K1 α 複合体が乖離し、PIP5K1 α と DGK ζ の局所的な協調的活性化が起こる。その結果、上昇する PIP5K 活性とこの産物による PI3K 経路の活性化などを介して GLUT4 の細胞膜移行が促進され、糖取り込みが増加する」ことを明らかにした。
- GKAP42 : GKAP42 は、cGMP 依存性キナーゼ (cGK-I α) に相互作用するタンパク質であり、精巣において発現が報告されていたが、我々は脂肪細胞でもこのタンパク質が発現していることを新たに見出した。我々の研究成果から、「GKAP42 は IRS-1 と結合することによって、IRS-1 を cGK-I α から保護しているが、TNF α によって cGK-I α が活性化されると、GKAP42 は分解されてしまい、IRS-1 を保護できなくなる。その結果、IRS-1 が cGK-I α の作用を受けてチロシンリン酸化が正常に起こらなくなり、糖取り込みが阻害、インスリン抵抗性が発生する」というこれまでに報告がない新しいインスリン抵抗性発生機構の存在が明らかとなった。
- Nedd4 : Nedd4 は広範な組織に発現しているユビキチンリガーゼであり、我々の解析により、「Nedd4 は IRS-2 に単量体のユビキチンを付加 (モノユビキチン化) し、モノユビキチン化された IRS-2 は細胞膜に存在するユビキチン結合タンパク質 Epsin1 に捕捉されて細胞膜へ移行する。移行した IRS-2 は IGF-I 受容体によって効率的にチロシンリン酸化され、その結果インスリン様活性が増強される」という分子機構を明らかにした。
- この他、PINCH、53BP2S、脱リン酸化酵素 PP2A、PGAM5、アセチル酵素 CBP/p300、脱アセチル酵素 HDAC6、14-3-3 などが IRS と相互作用し、インスリン様活性が修飾を受ける際に、その相互作用や IRS の分子内修飾などが変化することを見出した。

② IRS の寿命や品質を調節するタンパク質

- β -TRCP : IRS-1 結合タンパク質として、ユビキチンリガーゼ SCF 構成因子のうち基質の認識に関わっている F-box タンパク質のひとつ、 β -TRCP を同定した。「IGF 刺激による TORC1 経路の活性化によって IRS-1 の 422 番目の Ser 残基がリン酸化され、これを認識して SCF β -TRCP 複合体が IRS-1 にリクルートされると、IRS-1 がユビキチン化、プロテアソームを介した分解が誘導される」ことを発見した。
- USP7 : IRS と相互作用する脱ユビキチン化酵素として USP7 を同定し、「USP7 は IRS と MATH ドメインを介して直接相互作用しているが、USP7 はインスリン刺激にตอบสนองしてチロシンリン酸化された IRS から乖離しやすくなり、このため IRS がユビキチン化を受けプロテオソーム分解される」というホルモン感受性低下機構が稼働していることを明らかにした。
- USP9X : ヒト前立腺がん細胞 PC3 を用いて、「脱ユビキチン化酵素 USP9X が IRS-2 の分解を抑制し、このことが、前立腺がん細胞の足場非依存性増殖に必要である」ことが初めて示された。多くのがん細胞で IRS の過剰発現が報告されていることから、USP9X が、がんの過増殖能・不死化能・浸潤能等を抑制するための新たな標的となる可能性が明らかとなった。
- この他、HSP90、gC1qR などのシャペロン、Cul7 や Mdm2 などのユビキチン化酵素の同定に成功、これらがインスリン様活性を修飾することを明らかにした。

③ IRS の細胞内局在を決定するタンパク質

- μ 1A : IRS-1 が、 μ 1A を含む AP-1 複合体と相互作用し、細胞内小胞へ輸送されることが、IGF による細胞増殖誘導に必要であることが明らかとなった。一般に、IRS は細胞膜付近で機能すると考えられてきたが、エンドソーム様小胞で増殖誘導を仲介するという新しい概念を提示することができた。また、AP-1 は一般に膜貫通タンパク質を輸送するが、IRS は、細胞質に存在するタンパク質でありながら積荷タンパク質として輸送されることが明らかとなった。
- μ 2 : IRS-1 が μ 2 を含む AP-2 複合体と相互作用することを確認した。IRS-1 は、細胞膜で AP-2 複合体を F-アクチン上へリクルートし (トラップし)、AP-2 複合体による IGF-I 受容体の internalization を阻害する、いわば「受容体のエンドサイトーシス調節タンパク質」として機能していることを初めて明らかにした。更に、結晶構造解析から、IRS の C 末端領域は天然変性タンパク質であることがわかったので、IRS-1 の Yxx ϕ モチーフを含む IRS-1 の部分ペプチドと μ 2 の共結晶化を試み、最高分解能 2.6 Å の結晶を得ることができた。 μ 2 は、膜貫通型タンパク質を認識する場合と同じ疎水性ポケットで IRS-1 の特に 608 番目と 658 番目の Tyr を含む YxxM モチーフを認識していることがわかった。

- ・この他、importin β や Rabankyrin5、アクチン結合タンパク質などが IRS と相互作用し、IRS の核局在を介した転写制御、IRS の膜近傍局在を介した細胞運動の活性化などに寄与していることが明らかになった。

④新しい機構で生理活性を発現するタンパク質

- ・PABPC1 : IRS-1 は増殖刺激の有無に関わらず PABPC1 を含む mRNA-protein complex (mRNP) と相互作用しており、増殖刺激に応答して起こる翻訳活性化状態では翻訳マシナリーの足場として機能し、翻訳促進に新しい機構で関与していることが明らかとなった。
- ・PRMT5 : インスリン受容体 (IR) RNA から、エクソン 11 の選択的スプライシングの有無によって、IR-A と IR-B の2つのアイソフォームが生成する。IR-B はインスリンと結合して主に代謝制御活性を仲介するのに対して、IR-A はインスリン様成長因子 (IGF)-II との親和性も高く、増殖誘導活性や細胞のがん化も仲介すると推定されている。我々は、IRS-1 がスプライシング関連分子の一つ、アルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 と相互作用することを発見し、この相互作用が IR RNA の選択的スプライシングに影響を与えることを見出した。また、IR RNA 選択スプライシングに関わるスプライシング調節因子の同定にも成功した。

(3) IRSAP と IRS との相互作用を阻害する低分子化合物のスクリーニング

IRS-1 と DGK ζ の相互作用を阻害するような低分子化合物は糖取り込みを増加させる可能性が考えられたため、ELISA 法で化合物ライブラリーをスクリーニングした結果、31 種類の候補物質が得られた。また、化合物アレイを用いて GKAP42 と相互作用する化合物も複数取得、更に、AlphaScreen を用いた IRS-1 と AP-2、IRS-2 と Nedd4、IRS-2 と USP9X の相互作用を修飾する低分子化合物のスクリーニング系の構築を進め、IRS-1 と AP-2 の相互作用については 55 種類の化合物を得るなど、種々の相互作用を修飾する候補低分子化合物も取得した。

(4)種々のモデル細胞・動物における IRSAP によるインスリン様活性の修飾

①成長とがん

Nedd4 を高発現したゼブラフィッシュを解析したところ、胚成長や個体の成長・発達の促進が観察され、Nedd4 が体成長の促進に重要な役割を果たしていることがわかった。これまで、Nedd4 ノックアウトマウスが成長遅滞を引き起こす理由が明らかになっていなかったが、我々の研究成果からその機構の一端が明らかとなった。一方、Nedd4 あるいは USP9X の高発現は、IGF-I 受容体による IRS-2 のチロシンリン酸化のされやすさ、あるいは IRS-2 の量の増加を引き起こし、前立腺がんなどの悪性化を引き起こすことが明らかとなった。また、AP-2 と IRS-1 の相互作用を抑制すると、IGF 刺激に応答した IGF-I 受容体の internalization が促進され、増殖などが抑制される可能性が示された。

④ 糖尿病

IRS-1 と DGK ζ の相互作用を阻害するような低分子化合物を 31 種取得した。その一つは、TNF α 処理によりインスリン抵抗性が生じている脂肪細胞を処理することにより、TNF α 前処理によって抑制されていたインスリン依存性糖取り込みが回復した。そこで、高脂肪食給餌で肥満になりインスリン抵抗性発症に伴い II 型糖尿病を発症しているモデルマウスにこの化合物を腹腔内投与したところ、インスリン感受性が回復した。GKAP42 のノックアウトマウスにもインスリン活性への影響が観察された。

③IRSome の形成と RNA 代謝調節

先に述べたように、IRSome には RNA と相互作用するタンパク質が含まれており、特に、IRS-1 は、RNA 機能制御タンパク質に相互作用する他、U96A snoRNA や rRNA など、多くの RNA と直接相互作用し、タンパク質合成能などの調節に寄与しているという、予想をしていなかった RNA・タンパク質代謝調節機構の存在を発見した。これに対して、IRS-2 はこれらとの相互作用は観察されなかった。IRSome を RNase で処理後、非変性条件で分子質量を調べたところ、IRSome の分子質量が 400kDa 付近まで減少し、IRSome の形成に RNA が重要な役割を果たしていることも明らかになった。

④低タンパク質栄養応答

アミノ酸欠乏状態に応答した肝臓の IRS-2 の分解の抑制が起こるが、これを介して、インスリンに依存した脂肪合成や糖新生が増加し、脂肪肝 (クワシオルコルという栄養失調の症状) や血糖値の正常化が起こると我々は考えていた。しかし、IRS-2 のノックアウトやノックダウン細胞や動物を用いた研究から、インスリンシグナルの増加を介さず、脂肪合成の促進と糖新生の抑制、すなわちインスリン様活性の促進が起こることがわかった。更に、機械学習を用いた解析から、アミノ酸のプロファイルの変化に応答して細胞自律的に脂肪蓄積が引き起こされることを、世界で初めて発見した。このように本研究は、血中アミノ酸プロファイルがシグナルとなって細胞にモニターされ、インスリン様活性を発現するという、これまでに報告がない新しい機構の存在の発見につながった。

(5)国際研究コンソーシアムの形成

本課題により Gordon Research Conference on IGF and insulin system in physiology and diseases: IGF/Insulin signaling: New discoveries in metabolism and growth, stem cells and epigenetics, aging, cancer and neurological disease (2017)/The impact of IGF and insulin on life-long health (2019) を、vice chair/chair として主催することができた。両会合において 7 カ国 19 研究教育機関が集まり、世

界規模で「インスリン様活性調節コンソーシアム」を形成する合意が得られた。本コンソーシアムは、国際的に基礎と臨床、実学と応用の研究者が共同して、インスリン様活性の異常が主因となる種々の疾病の発生分子機構を解明し、異常の解除法の開発、および資源動物への利用法の開発を進めるというもので、我々の研究グループと本研究の成果が、その中核としての役割を果たすことになったのは特記に値する。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 55 件)

1. 高橋伸一郎、伯野史彦、山中大介、中林靖、豊島由香、竹中麻子 2019 インスリン様シグナルと代謝制御性アミノ酸シグナル: 次世代栄養学『AI Nutrition』の提唱 実験医学 37 (4) 特集「食の機能実行分子のサイエンス」: 514-520 (査読なし)
2. Yoneyama Y, Inamitsu T, Chida K, Iemura SI, Natsume T, Maeda T, Hakuno F, Takahashi S-I 2018 Serine phosphorylation by mTORC1 promotes IRS-1 degradation through SCF β -TRCP E3 ubiquitin ligase iScience 5: 1-18. Doi: 10.1016/j.isci.2018.06.006 (査読あり)
3. Yoneyama Y, Lanzertorfer P, Niwa H, Umehara T, Shibano T, Yokoyama S, Chida K, Weghuber J, Hakuno F, Takahashi S-I. 2018 IRS-1 acts as an endocytic regulator of IGF-I receptor to facilitate sustained IGF signaling. eLife. 7. pii: e32893. doi: 10.7554/eLife.32893 (査読あり)
4. Furuta H, Yoshihara H, Fukushima T, Yoneyama Y, Ito A, Worrall C, Girmita A, Girmita L, Yoshida M, Asano T, Komada T, Kataoka N, Chida K, Hakuno F, Takahashi S-I. 2018 IRS-2 deubiquitination by USP9X maintains anchorage-independent cell growth via Erk1/2 activation in prostate carcinoma cell line. Oncotarget 9: 33871-33883. Doi: 10.18632/oncotarget.26049 (査読あり)
5. Nishi H, Yamanaka D, Kamei H, Goda Y, Kumano M, Toyoshima Y, Takenaka A, Masuda M, Nakabayashi Y, Shioya R, Kataoka N, Hakuno F, Takahashi S-I. 2018 Importance of serum amino acid profile for induction of hepatic steatosis under protein malnutrition, Sci. Rep. 8: 5461. doi: 10.1038/s41598-018-23640-8 (査読あり)
6. Hakuno F, Fukushima T, Yoneyama Y, Kame H, Ozoe A, Yoshihara H, Yamanaka D, Shibano T, Sone-Yonezawa M, Yu B-C, Chida K, Takahashi S-I. 2015 The novel functions of high-molecular-mass complexes containing insulin receptor substrates in mediation and modulation of insulin-like activities: Emerging concept of diverse function by IRS-associated proteins. Frontiers in Endocrinology. Volume 6 Article 73. . doi: 10.3389/fendo.2015.00073 (査読あり)
7. Fukushima T, Yoshihara H, Furuta H, Kamei H, Hakuno F, Kyab J, Duan C, Saeki Y, Tanaka K, Iemura S-I, Natsume T, Chida K, Bajatsy Y, Kamata H, Asano T, Takahashi S-I. 2015 Nedd4-induced mono-ubiquitination of IRS-2 enhances IGF signaling and mitogenic activity. Nature Communications. 6:6780, 1-14, DOI: 10.1038/ncomms7780 (査読あり)
8. Ando Y, Shinozawa Y, Iijima Y, Ooi Y, Watanaka Y, Chida K, Hakuno F, Takahashi S-I. 2015 TNF α induced repression of GKAP42 protein levels through cGK-1 α activity causes insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. J. Biol. Chem. 290: 5881-5892. DOI 10.1074/jbc.M114.624759 (査読あり)
9. Ozoe A, Sone M, Fukushima T, Kataoka N, Chida K, Asano T, Hakuno F, Takahashi S-I. 2014 Insulin receptor substrate-1 associates with small nucleolar RNA which contributes to ribosome biogenesis. Frontiers in Endocrinology 5: Article 24, 1-12. doi: 10.3389/fendo.2014.00024 (査読あり)
10. 高橋伸一郎、伯野史彦、亀井宏泰、Leonard Girmita、Ignacio Torres-Aleman、東祐輔、福嶋俊明、柴野草志、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 (査読あり)

[学会発表] (計 177 件)

1. Fumihiko Hakuno 他 Roles of IRS-1-Induced Cell Competition in Myogenic Differentiation. Invited speaker. Gordon Research Conference on IGF & insulin physiology & Diseases “The Impact of IGF and Insulin on Life-Long Health” 14th March 2019 (Ventura, CA, USA)
2. Shin-Ichiro Takahashi Two Years in IGF Research 2016-2018 Plenary Lecture The 9th GRS-IGF International Symposium 17th September 2018 (Seattle, USA)
3. 高橋伸一郎 進化から学ぶインスリン様成長因子/インスリンシステムの生理的意義 シンポジウム「食の代謝・進化から迫る生命の戦略」日本農芸化学会 2018 年度大会 2018 年 3 月 18 日 (名古屋)
4. 高橋伸一郎 他 古くて新しいアミノ酸シグナルによるインスリン様活性の調節機構 シンポジウム「シン・メタボリズム 代謝が関わる多彩な生命現象」第 40 回日本分子生物学会年会 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 ConBio2017 2017 年 12 月 7 日 (神戸)
5. Shin-Ichiro Takahashi 他 Insulin Receptor Substrate-Associated Proteins: The keys to regulation of insulin-like actions. ComBio 2017 Invited speaker. 4th October 2017 Adelaide Convention Centre, (Adelaide, Australia)
6. 高橋伸一郎 インスリン様活性の調節機構と動物の一生に果たす役割 第 90 回日本内分泌学会学術総会 教育講演 「IGF-1 の調節と老化における IGF-I の役割」 2017 年 4 月 20 日 (みやこめっせ、京都)
7. 高橋伸一郎 RNA を含むインスリン受容体基質複合体の新機能 シンポジウム「異分野との融合による RNA 生物学の新展開」第 39 回日本分子生物学会年会 2016 年 11 月 30 日~12 月 2 日 (横浜)
8. 高橋伸一郎 cAMP シグナルとインスリン様シグナルのクロストークから明らかとなったインスリン様活性の新しい調節機構 第 13 回 GPCR 研究会基調講演 2016 年 5 月 14 日 (東京)
9. 高橋伸一郎 他 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・BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会/第 88 回日本生化学大会合同大会) 2015 年 12 月 2 日 (神戸)
10. Shin-Ichiro Takahashi. Regulation of intracellular localization of insulin receptor substrate (IRS) proteins and insulin-like activities. Obesity, Diabetes and Cancer: the roles of insulin and

insulin-like growth factors. 4th October 2013 (Taormina, Italy)

〔図書〕 (計 3 件)

1. 高橋伸一郎、竹中麻子 2017 第 4 章 生命科学への誘い pp. 101-142 岩波ジュニア新書「農学が世界を救う！」(岩波書店)
2. Girnita L, Takahashi S-I, Crudden C, Fukushima T, Worrall C, Furuta H, Yoshihara H, Hakuno F, Girnita A. 2016 When phosphorylation encounters ubiquitination: A balanced perspective on IGF-1R signaling Progress in Molecular Biology and Translational Science, pp. 1-35. ISSN 1877-1173, <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pmbts.2016.04.001>
3. 高橋伸一郎 2013 第三部 10 章「農学と動物科学: 巨大な細胞社会を統御する仕組みを知り利用する」 pp. 249-279 「農学入門」(養賢堂)

〔その他〕

<http://endo.ar.a.u-tokyo.ac.jp/> 「生体の生命維持に必要な細胞内シグナルのクロストークを科学する」

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 伯野 史彦
ローマ字氏名: Fumihiko, Hakuno
所属研究機関名: 東京大学
部局名: 大学院農学生命科学研究科
職名: 助教
研究者番号 (8 桁): 00197146

研究分担者氏名: 西原 真杉
ローマ字氏名: Masugi, Nishihara
所属研究機関名: 東京大学
部局名: 大学院農学生命科学研究科
職名: 教授
研究者番号 (8 桁): 90145673

研究分担者氏名: 伊藤 昭博
ローマ字氏名: Akihiro, Ito
所属研究機関名: 国立研究開発法人理化学研究所
部局名: 環境資源科学研究センター
職名: 客員主管研究員
研究者番号 (8 桁): 40391859

研究分担者氏名: 佐伯 泰 (2013 年度~2015 年度: 当該研究分担者が担当する領域の研究者を雇用することになり、2016 年度より分担者から外れた)
ローマ字氏名: Yasushi, Saeki
所属研究機関名: 公益財団法人東京都医学総合研究所
部局名: 生体分子先端研究分野
職名: 副参事研究員
研究者番号 (8 桁): 80462779

研究分担者氏名: 梅原 崇史
ローマ字氏名: Takashi, Umehara
所属研究機関名: 公益財団法人東京都医学総合研究所
部局名: 生命機能科学研究センター
職名: ユニットリーダー
研究者番号 (8 桁): 20415095

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 千田 和広
ローマ字氏名: Kazuhiro, Chida

研究協力者氏名: 片岡 直行
ローマ字氏名: Naoyuki, Kataoka

研究協力者氏名: 山中 大介
ローマ字氏名: Daisuke, Yamanaka

研究協力者氏名: 福嶋 俊明
ローマ字氏名: Toshiaki, Fukushima

研究協力者氏名: 浅野 知一郎
ローマ字氏名: Tomoichiro, Asano

研究協力者氏名: 竹中 麻子
ローマ字氏名: Asako, Takenaka

その他、主な海外の研究協力者氏名: Yusuke, Higashi (University of Missouri, USA)、Leonard, Girnita (Karolinska Institute, Sweden)、Ignacio, Torres-Aleman (Cajal Institute, Spain)、Cunming, Duan (University of Michigan, USA)、Julian, Weghuber (University of Applied Sciences Upper Austria, Austria)、Antonino, Belfiore (University Magna Graecia of Catanzaro, Italy)、Rosemary, O'Connor (University of Cork, Ireland)、Briony, Forbes (Flinders University, Australia)