

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation, “Studies on Specific Activities and Functions of Lipid Molecules to Develop Innovative Medical Technologies”

研究開発課題名： (日本語) 脂肪酸の鎖長を基軸とした疾患の制御機構と医療展開に向けた基盤構築
(英語) Chain length of fatty acids, elucidation of mechanisms of disease control and development of fundamentals toward medical evolution

研究開発担当者 (日本語) 筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科 教授 島野 仁
所属 役職 氏名： (英語) Department of Internal Medicine (Endocrinology and Metabolism), Faculty of Medicine, University of Tsukuba
Prof. Hitoshi Shimano, MD, Ph.D

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語)
開発課題名： (英語)

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名： (英語)

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

島野らのグループは、肥満・2型糖尿病モデル db/db マウスにおいて Elovl6 を欠損させると、肥満には影響されずに高血糖と耐糖能異常が改善されることを明らかにした。Elovl6 欠損 db/db マウスでは膵β細胞の増殖の亢進とアポトーシスの減少により膵β細胞量が著明に増加し、インスリン分泌量が増大するために、血糖値が低下しました。db/db マウスに比べて、Elovl6 欠損 db/db マウスの膵臓ランゲルハンス島では、オレイン酸(C18:1n-9)とトリグリセリドの蓄積が減少し、膵β細胞の減少を引き起こすとされている炎症と小胞体ストレスが抑制された。さらに、野生型マウスと Elovl6 欠損マウスから単離した膵臓ランゲルハンス島に脂肪酸をふりかけた解析により、オレイン酸が膵β細胞のインスリン含量やグルコースに応答したインスリン分泌能を減少させること、また Elovl6 の基質であるパルミチン酸(C16:0)により引き起こされる膵β細胞の炎症、小胞体ストレス、アポトーシスが Elovl6 の欠損により抑制されることを明らかにした。したがって、Elovl6 の阻害は、インスリン分泌を抑制するオレイン酸の過剰蓄積を抑制することと、パルミチン酸による脂肪毒性を軽減することにより、肥満にともなう代償性インスリン分泌を維持し、糖尿病を予防・改善すると考えられる。本研究の成果は、Elovl6 の発現や活性の変化が肥満にともなう膵β細胞量の調節に重要であることを示唆しており、Elovl6 の阻害や脂肪酸の質の管理による、糖尿病の新しい予防法・治療法の開発が期待される。

動脈壁中膜由来平滑筋細胞の内膜への遊走・増殖は、動脈硬化病変の形成や冠動脈形成術後の再狭窄と密接にかかわる。また、血管平滑筋細胞は全身への血液供給と血圧調節のため、収縮と拡張を繰り返し、そのエネルギー源として脂肪酸を合成・利用することから、局所の脂肪酸代謝は極めて重要である。倉林、島野らのグループは、細胞内の主要な脂肪酸である炭素数 16–18 の脂肪酸合成に重要な Elovl6 が血管平滑筋細胞に発現しており、動脈硬化の初期病変である新生内膜肥厚部においてその発現が著明に増加していること、また、Elovl6 欠損マウスに血管傷害を施すと、新生内膜肥厚の形成が抑制され、この増殖抑制には細胞周期を調節する p53 や p21、AMPK および KLF4 などの発現変化が関与していることを見出した(Sunaga H, et al. JAHA. 2016)。

高橋、林、島野らのグループは、がん抑制遺伝子 Rb が、脂質合成関連遺伝子群の発現を制御することを見出している。マウス胎児由来線維芽細胞(MEF)のリピドミクス解析およびトランスクリプトーム解析から、Rb の不活化により様々な脂質の量および質が変化することを見出した。Rb 不活化は、総脂質量は変化させずに、LPS, DAG, FFA, AcCar, PC, AEA の量を増加させ、PG, MAG を減少させた。DAG, PC, PS の構成脂肪酸分子種では飽和脂肪酸およびモノ不飽和脂肪酸の増加し、これと一致して、Rb 不活化による Elovl6 および SCD1 の上昇が認められた。さらに、Elovl6 および SCD1 のノックダウンは Rb を不活化したがん細胞の増殖を抑制した。以上の結果は、Rb の不活化が脂質の質の変化を介してがんの増殖および悪性化に寄与する可能性を示唆する。

Dysfunctional fatty acid (FA) metabolism plays an important role in the pathogenesis of β-cell dysfunction and loss of β-cell mass in type 2 diabetes (T2D). Elovl6 is a microsomal enzyme that is responsible for converting C16 saturated and monounsaturated FAs into C18 species. To define its role in

T2D development, we assessed the effects of *Elovl6* deletion in leptin receptor-deficient C57BL/KsJ *db/db* mice, a model of T2D. *db/db;Elovl6^{-/-}* mice had a markedly increased β -cell mass with increased proliferation and decreased apoptosis, an adaptive increase in insulin, and improved glycemic control. *db/db* islets were characterized by a prominent elevation of oleate, cell stress, and inflammation, which was completely suppressed by *Elovl6* deletion. As a mechanistic *ex vivo* experiment, isolated islets from *Elovl6^{-/-}* mice exhibited reduced susceptibility to palmitate-induced inflammation, ER stress, and β -cell apoptosis. In contrast, oleate-treated islets resulted in impaired GSIS with suppressed related genes irrespective *Elovl6* gene. Taken together, *Elovl6* is a fundamental factor linking dysregulated lipid metabolism to β -cell dysfunction, islet inflammation, and β -cell apoptosis in T2D, highlighting oleate as the potential culprit of β -cell lipotoxicity.

FAs constitute the critical components of cell structure and function, and dysregulation of FA composition may exert diverging vascular effects including proliferation, migration, and differentiation of vascular smooth muscle cells (VSMCs). We investigated the role of *Elovl6* in the regulation of phenotypic switching of VSMC. Neointima formation following wire injury was markedly inhibited in *Elovl6*-null mice, and cultured VSMCs with siRNA-mediated knockdown of *Elovl6* was barely responsive to PDGF-BB. *Elovl6* inhibition induced cell cycle suppressors p53 and p21 and reduced the mammalian targets of rapamycin (mTOR) phosphorylation and VSMC marker expression. These changes are ascribed to increased palmitate levels and reduced oleate levels, changes that lead to reactive oxygen species (ROS) production and resulting AMP-activated protein kinase (AMPK) activation. Notably, *Elovl6* inhibition robustly induced the pluripotency gene Krüppel-like factor 4 (KLF4) expression in VSMC, and KLF4 knockdown significantly attenuated AMPK-induced phenotypic switching of VSMC, indicating that KLF4 is a bona fide target of AMPK. We demonstrate for the first time that dysregulation of *Elovl6*-driven long-chain fatty acid metabolism induces phenotypic switching of VSMC via ROS production and AMPK/KLF4 signaling that leads to growth arrest and downregulation of VSMC marker expression. The modulation of *Elovl6*-mediated cellular processes may provide an intriguing approach for tackling atherosclerosis and postangioplasty restenosis.

Here, by combining lipidomics with transcriptome analysis, we demonstrate that Rb depletion in mouse embryonic fibroblasts (MEFs) induces significant alterations in their lipid composition. We discovered that Rb depletion induced increase in lysophosphatidylserine (LPS), diacylglycerol (DAG), fatty acid (FA), acylcarnitine (AcCar), phosphatidylcholine (PC), arachidonoyl ethanolamine (AEA), and decrease in phosphatidylglycerol (PG), monoacylglycerol (MAG), without change in total lipid per protein levels. Analysis of the acyl chain composition of DAG, PC and phosphatidylserine (PS) revealed increase of saturated and mono-unsaturated acyl chains with specific carbon chain length. Consistently, we observed that Rb depletion increased the levels of FAs with the corresponding carbon chain length and number of carbon-carbon double bonds such as myristic acid (14:0), palmitic acid (16:0), stearic acid (18:0) and all forms of FA 18:1. Microarray analysis revealed that Rb depletion induced significant upregulation of enzymes involved in elongation and desaturation of FAs. Among these, we found that *Elovl6* and stearoyl-CoA desaturase 1 (*Scd1*) are the most robustly controlled by Rb possibly through E2F and sterol regulatory element-binding protein (SREBP) transcription factors.

Depletion of Elovl6 or Scd1 significantly suppressed colony formation, sphere formation and xenograft tumor growth of Rb-deficient tumor cells. Suppression of self-renewal by the SCD1 inhibitor was rescued upon supplementation of the mono-unsaturated FAs generated by this enzyme. This study suggests a novel role for Rb in suppressing the malignant progression of tumors by controlling the lipid composition.

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： _____ 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 12 件）

1. Oishi Y, Spann NJ, Link VM, Muse ED, Strid T, Edillor C, Kolar MJ, Matsuzaka T, Hayakawa S, Tao J, Kaikkonen MU, Carlin AF, Lam MT, Manabe I, Shimano H, Saghatelian A, Glass CK. SREBP1 Contributes to Resolution of Pro-inflammatory TLR4 Signaling by Reprogramming Fatty Acid Metabolism. *Cell Metab.* 2017, 25(2):412-427.
2. Takeuchi Y, Yahagi N, Aita Y, Murayama Y, Sawada Y, Piao X, Toya N, Oya Y, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Nishi M, Kubota M, Izumida Y, Yamamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Urayama O, Kawakami Y, Iizuka Y, Gotoda T, Itaka K, Kataoka K, Nagai R, Kadowaki T, Yamada N, Lu Y, Jain MK, Shimano H. KLF15 Enables Rapid Switching between Lipogenesis and Gluconeogenesis during Fasting. *Cell Rep.* 2016, 16(9):2373-86.
3. Sunaga H, Matsui H, Anjo S, Syamsunarno MR, Koitabashi N, Iso T, Matsuzaka T, Shimano H, Yokoyama T, Kurabayashi M. Elongation of Long-Chain Fatty Acid Family Member 6 (Elovl6)-Driven Fatty Acid Metabolism Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype Through AMP-Activated Protein Kinase/Krüppel-Like Factor 4 (AMPK/KLF4) Signaling. *J Am Heart Assoc.* 2016, 5(12), pii: e004014.
4. Kikuchi M, Shimada M, Matsuzaka T, Ishii K, Nakagawa Y, Takayanagi M, Yamada N, Shimano H. Crucial Role of Elovl6 in Chondrocyte Growth and Differentiation during Growth Plate Development in Mice. *PLoS One.* 2016, 11(7):e0159375.
5. Suzuki-Kemuriyama N, Matsuzaka T, Kuba M, Ohno H, Han SI, Takeuchi Y, Isaka M, Kobayashi K, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Miyajima K, Nakae D, Yahagi N, Nakagawa Y, Sone H, Yamada N, Shimano H. Different Effects of Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids on Atherogenic High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Mice. *PLoS One.* 2016, 11(6):e0157580.
6. 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. Selective peroxisome proliferator-activated receptor- α modulator K-877 efficiently activates the

- peroxisome proliferator-activated receptor- α pathway and improves lipid metabolism in mice. *J Diabetes Investig.* 2017, Jan 13.
7. Nakagawa Y, 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. CREB3L3 controls fatty acid oxidation and ketogenesis in synergy with PPAR α . *Sci Rep.* 2016, 6:39182.
 8. Arulmozhiraja S, Matsuo N, Ishitsubo E, Okazaki S, Shimano H, Tokiwa H. Comparative Binding Analysis of Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-4) with Antidiabetic Drugs - An Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study. *PLoS One.* 2016, 11(11):e0166275.
 9. Kikuchi T, Orihara K, Oikawa F, Han SI, Kuba M, Okuda K, Satoh A, Osaki Y, Takeuchi Y, Aita Y, Matsuzaka T, Iwasaki H, Yatoh S, Sekiya M, Yahagi N, Suzuki H, Sone H, Nakagawa Y, Yamada N, Shimano H. Intestinal CREBH overexpression prevents high-cholesterol diet-induced hypercholesterolemia by reducing Npc1l1 expression. *Mol Metab.* 2016, 5(11):1092-1102.
 10. Nakagawa Y, 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, Isaka M, Suzuki H, Sone H, Takahashi S, Yamada N, Shimano H. Hyperlipidemia and hepatitis in liver-specific CREB3L3 knockout mice generated using a one-step CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep.* 2016, 6:27857.
 11. Matsuzaka T, Shimano H. Novel role for the CRTCL2 in lipid homeostasis. *J Diabetes Investig.* 2016, 7(5):677-9.
 12. Saito Y, Ishii KA, Aita Y, Ikeda T, Kawakami Y, Shimano H, Hara H, Takekoshi K. Loss of SDHB Elevates Catecholamine Synthesis and Secretion Depending on ROS Production and HIF Stabilization. *Neurochem Res.* 2016, 41(4):696-706.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 生体膜の脂肪酸の長さの調節と生体制御～Elovl6 と疾患～, 口頭, 島野 仁, 第 36 回白金シンポジウム 脂質研究の最前線ー生体膜の質的变化 (リポクオリティー) による生体制御ー, 2017/2/27, 北里大学薬学部コンベンションホール, 国内.
2. A new aspect of organ lipids in various diseases, lessons from Elovl6., 口頭, Shimano H, Matsuzaka T., The 19th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience “Chronic Inflammation~Initiation, Progression and Resolution” 2017/1/20-1/21, Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka, 国内.
3. 糖代謝と脂質代謝の統合～脂質パラメーターをエネルギー代謝から見つめなおす (サテライトシンポジウム), 口頭, 島野 仁, 第 22 回日本糖尿病眼学会総会・第 31 回日本糖尿病合併症学会共催, 2016/10/8, 仙台国際センター, 国内.
4. 脂質の量と質: 臓器脂肪酸鎖長に視点をのいた臓器病態戦略 (教育講演), 口頭, 島野 仁, 第 17 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会, 2016/9/9, 京王プラザホテル, 国内.
5. 脂肪酸の量と質に視点をのいた NASH 病態 (ワークショップ), 口頭, 島野 仁, 第 3 回肝臓と糖尿病・代謝研究会, 2016/7/16, 石川県音楽堂, 国内.

6. Molecular association model of peroxisome proliferator-activated receptor α and its new specific and efficient ligand, K-877., 口頭, Miyashita Y, Takei K, Sladek V, Nakano S, Ito S, Matsuzaka T, Sekiya M, Nakagawa Y, Tokiwa H, Shimano H., The 6th Pharmaceutical Sciences World Congress 2017, 2017/5/21-5/24, Stockholm, Sweden, 国外.
7. CRISPR/Cas9 システムを用いた肝臓特異的 CREB3L3 ノックアウトマウスは MCD 食誘導性 NASH を増悪した, 口頭, 及川総香、中川嘉、佐藤葵、大崎芳典、韓松伊、松坂賢、岩崎仁、矢藤繁、鈴木浩明、矢作直也、山田信博、関谷元博、島野 仁, 第 3 回肝臓と糖尿病・代謝研究会, 2016/7/16, 石川県音楽堂, 国内.
8. CREB3L3 欠損マウスは脂肪酸化、ケトン体合成異常により非アルコール性脂肪肝を呈する, 口頭, 中川嘉、佐藤葵、関谷元博、松坂賢、島野 仁, 第 3 回肝臓と糖尿病・代謝研究会, 2016/7/16, 石川県音楽堂, 国内.
9. 脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の骨・成長板発達異常の背景となる分子機序の検討, 口頭, 菊地愛美、嶋田昌子、松坂賢、中川嘉、島野 仁, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/21, 国立京都国際会館, 国内.
10. Elovl6 の欠損は胆石形成食負荷 LDL 受容体二重欠損マウスにおける脂肪性肝炎の発症を抑制するが、胆石形成を促進する, 口頭, 久芳素子、松坂賢、松森理枝、加賀直子、高ひかり、池端慶、小林和人、岩崎仁、矢藤繁、鈴木浩明、矢作直也、荒川洋二、藤村務、中川嘉、山田信博、島野 仁, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/21, 国立京都国際会館, 国内.
11. CRISPR/Cas9 システムを用いた肝臓特異的 CREB3L3 ノックアウトマウスにおける高脂血症と肝炎, 口頭, 及川総香、中川嘉、佐藤葵、大崎芳典、韓松伊、松坂賢、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、鈴木浩明、矢作直也、山田信博、島野 仁, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/21, 国立京都国際会館, 国内.
12. apoE 遺伝子プロモーターの TFEL scan 解析, 口頭, 志鎌明人、武内謙憲、村山友樹、和田亘弘、李恩旭、朴賢英、沢田義一、會田雄一、戸谷直樹、升田紫、西真貴子、久保田みどり、泉田欣彦、松坂賢、中川嘉、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、鈴木浩明、野牛宏晃、川上康、山田信博、門脇孝、島野 仁、矢作直也, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/20, 国立京都国際会館, 国内.
13. 新規エネルギー・センサーによる脂肪酸系エネルギー動員機序の探求, 口頭, 泉田欣彦、和田亘弘、矢作直也、武内謙憲、李恩旭、升田紫、沢田義一、戸谷直樹、朴賢英、會田雄一、志鎌明人、飯塚陽子、島野 仁、門脇孝, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/19, 国立京都国際会館, 国内.
14. 脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の欠損は db/db マウスの 2 型糖尿病の発症・進展を抑制する, ポスター, 趙会、松坂賢、中野雄太、唐ネ、鈴木真璃衣、武内謙憲、岩崎仁、小林和人、矢藤繁、鈴木浩明、矢作直也、中川嘉、山田信博、島野 仁, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016/4/21, 国立京都国際会館, 国内.
15. CREB3L3-SREBP の相互作用による脂質代謝調節と動脈硬化形成のメカニズム, ポスター, 中川 嘉、柳下友香、佐藤 葵、奥田佳菜子、松坂 賢、島野 仁, 第 53 回日本臨床分子医学会学術集会, 2016/4/15-4/16, 東京国際フォーラム, 国内.
16. one-step CRISPR/ Cas9 システムを用いた肝臓特異的 CREB3L3 ノックアウトマウスは高脂血症と MCD による著しい肝炎を引き起こした, ポスター, 及川聡香、中川 嘉、佐藤 葵、大

- 崎芳典、韓松伊、松坂 賢、岩崎 仁、矢藤 繁、鈴木浩明、矢作直也、山田信博、島野 仁，第 53 回日本臨床分子医学会学術集会，2016/4/15-4/16，東京国際フォーラム，国内。
17. CREB3L3 は皮下脂肪組織の褐色化を促進し食餌誘導性肥満を抑制する，ポスター，佐藤 葵、中川 嘉、松坂 賢、岩崎 仁、小林和人、矢藤 繁、鈴木浩明、山田信博、島野 仁，第 53 回日本臨床分子医学会学術集会，2016/4/15-4/16，東京国際フォーラム，国内。
18. 脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の高次脳機能における役割，ポスター，大野 博、松坂 賢、吉田恵里子、伏見友希、所司慶太、趙 会、中川 嘉、矢作直也、山田信博、島野 仁，第 53 回日本臨床分子医学会学術集会，2016/4/15-4/16，東京国際フォーラム，国内。
19. 脂肪酸伸長酵素 Elovl6 の欠損は db/db マウスの 2 型糖尿病の発症・進展を抑制する，ポスター，ZHAO HUI、松坂 賢、中野雄太、唐 ネ、鈴木真璃衣、岩崎 仁、矢藤 繁、鈴木浩明、矢作直也、中川 嘉、山田信博、島野 仁，第 53 回日本臨床分子医学会学術集会，2016/4/15-4/16，東京国際フォーラム，国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 血管と心を健やかにする（市民公開講座、健やかな毎日を過ごすためにー臨床科学の現場から皆様へー），島野 仁，第 22 回日本糖尿病眼学会総会・第 31 回日本糖尿病合併症学会共催，2016/10/8，仙台国際センター，国内。

(4) 特許出願

該当なし

平成 29 年 5 月 10 日

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation, “Studies on Specific Activities and Functions of Lipid Molecules to Develop Innovative Medical Technologies”
- 研究開発課題名： (日本語) 脂肪酸の鎖長を基軸とした疾患の制御機構と医療展開に向けた基盤構築
(英語) Chain length of fatty acids, elucidation of mechanisms of disease control and development of fundamentals toward medical evolution
- 研究開発担当者 (日本語) 筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 教授 島野 仁
所属 役職 氏名： (英語) Department of Internal Medicine (Endocrinology and Metabolism), Faculty of Medicine, University of Tsukuba. Prof. Hitoshi Shimano.
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 血管平滑筋細胞における Elovl6 の機能と動脈硬化・肺高血圧症における役割の解明
開発課題名： (英語) The role of Elovl6 in vascular smooth muscle cells: Implication for atherosclerosis and pulmonary hypertension
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科 臓器病態内科学 教授 倉林 正彦
所属 役職 氏名： (英語) Department of Medicine and Biological Sciences, Gunma University Graduate School of Medicine. Prof. Masahiko Kurabayashi.

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者： 筑波大学医学医療系内分泌代謝 糖尿病内科・教授・島野 仁

総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. Sunaga H, Matsui H, Anjo S, Syamsunarno MR, Koitabashi N, Iso T, Matsuzaka T, Shimano H, Yokoyama T, Kurabayashi M. Elongation of Long-Chain Fatty Acid Family Member 6 (Elovl6)-Driven Fatty Acid Metabolism Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype Through AMP-Activated Protein Kinase/Krüppel-Like Factor 4 (AMPK/KLF4) Signaling. *J Am Heart Assoc*. 2016. 5(12). pii: e004014.
2. Obokata M, Sunaga H, Ishida H, Ito K, Ogawa T, Ando Y, Kurabayashi M, Negishi K. Independent and Incremental Prognostic Value of Novel Cardiac Biomarkers in Chronic Hemodialysis Patients. *Am Heart J*. 2016; 179: 29-41.
3. Nakahara T, Kawai-Kowase K, Matsui H, Sunaga H, Utsugi T, Iso T, Arai M, Tomono S, Kurabayashi M. Fibroblast growth factor 23 inhibits osteoblastic gene expression and induces osteoprotegerin in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2016; 253: 102-110.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. A Shift of Energy Substrates from Fatty Acid to Glucose Exacerbates Cardiac Dysfunction during Pressure Overload: A Lesson Learned from Fatty Acid Binding Protein-4 and -5 Knockout Mice. 口頭 Umbarawan Y, Syamsunarno MR, Koitabashi N, Kurabayashi M, Iso T. 第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢), 2017/3/17, 国内.
2. Emerging Evidence for the Role of Adipocyte Fatty Acid Binding Protein 4 in Cardiovascular physiology and Diseases. 口頭 Iso T, Kurabayashi M. 第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢), 2017/3/17, 国内.
3. Soluble Isoforms of ST2 and Galectin-3 Have Independent and Incremental Prognostic Value in Chronic Hemodialysis Patients. ポスター 須永 浩章、小保方 優、小川 哲也、根岸 一明、倉林 正彦, 第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢), 2017/3/17, 国内.

4. Fatty Acid are Indispensable for Metabolic Remodeling Heart Failure. 口頭 Umbarawan Y, Iso T, Syamsunarno MR, Koitabashi N, Kurabayashi M, 第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢), 2017/3/18, 国内.
5. Vildagliptin Improves Ventricular Efficiency in Non-deabetic Pressure-overloaded Mouse Heart. ポスター Furukawa N, Koitabashi N, Sunaga H, Obokata M, Umbarawan Y, Syamsunarno MR, Yamaguchi A, Matsui H, Iso T, Yokoyama T, Kurabayashi M, 第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢), 2017/3/18, 国内.
6. CD36 Plays a Crucial Role in Exercise Endurance during Prolonged Fasting in Mice. ポスター 春山 光、磯 達也、須永 浩章、ウンバラワン ヨギ、松井 弘樹、横山 知行、倉林 正彦, 第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢), 2017/3/19, 国内.
7. Genetic Deletion of Fatty Acid Synthase in Vascular Smooth Muscle Cell Suppresses Injury-induced Neointima Formation in Mice. ポスター 大島奈津美、松井弘樹、須永浩章、磯 達也、倉林正彦、横山知行, 第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢), 2017/3/19, 国内.
8. ATP 可視化マウスによる心臓の病態生理学の解析 口頭 武蔵 堯志、小坂橋 紀通、磯 達也、倉林 正彦、山本 正道, 第 243 回日本循環器学会関東甲信越地方会 (東京) 2017/2/4, 国内.
9. Parallel Induction of Circulating FABP4 and Noradrenaline during High-Intensity Exercise: Implication for a Novel Biomarker for Sympathetic Nervous Activity. 口頭 Iso T, Sunaga H, Matsui H, Yokoyama T, Kurabayashi M. 第 33 回国際心臓研究学会日本部会 (ISHR2016) (東京) 2016/12/17. 国内.
10. Parallel Induction of Circulating Fatty Acid Binding Protein 4 and Norepinephrine during Exercise: Implication for a Novel Biomarker for Sympathetic Nervous Activity. ポスター Iso T, Sunaga H, Ohshima N, Haruyama H, Furukawa N, Matsui H, Yokoyama T, Kurabayashi M. American Heart Association, Scientific Sessions 2016 (New Orleans), 2016/11/12-16. 国外.
11. Cd36 Plays a Crucial Role in Exercise Endurance During Prolonged Fasting in Mice. ポスター Haruyama H, Iso T, Sunaga H, Umbarawan Y, Syamsunarno MR, Putri M, Matsui H, Yokoyama T, Kurabayashi M. American Heart Association, Scientific Sessions 2016 (New Orleans), 2016/11/12-16. 国外.
12. A Shift of Energy Substrates from Fatty Acid to Glucose Exacerbates Cardiac Dysfunction During Pressure Overload in Mice Deficient in Fatty Acid Binding Protein 4 and 5. ポスター Umbarawan Y, Iso T, Syamsunarno MR, Koitabashi N, Sunaga H, Matsui H, Kurabayashi M. American Heart Association, Scientific Sessions 2016 (New Orleans), 2016/11/12-16. 国外.
13. Vildagliptin Attenuates Cardiac Hypertrophy and Improves Ventricular Efficiency through FGF21 Expression in Pressure-overloaded Mouse Heart. ポスター Furukawa N, Koitabashi N, Sunaga H, Obokata M, Umbarawan Y, Yamaguchi A, Syamsunarno MR, Matsui H, Yokoyama T, Kurabayashi M. American Heart Association, Scientific Sessions 2016 (New Orleans), 2016/11/12-16. 国外.
14. Inhibition of fatty acid synthase plays a protective role in vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal formation. ポスター Oshima N, Matsui H, Sunaga H, Iso T,

- Clay F. Semenkovich, Yokoyama T, Kurabayashi M. American Heart Association, Scientific Sessions 2016 (New Orleans), 2016/11/12-16. 国外.
15. A massive increase in serum levels of fatty acid binding protein 4 in patients with acute myocardial infarction complicated by out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. ポスター Sunaga H, Iso T, Obokata M, Ohyama Y, Koitabashi N, Funada R, Takama N, Matsui H, Yokoyama T, Murakami M, Kurabayashi M. American Heart Association, Scientific Sessions 2016 (New Orleans), 2016/11/12-16. 国外.
 16. Soluble Isoforms of St2 and Galectin-3 Have Independent and Incremental Prognostic Value in Patients With Hemodialysis. ポスター Sunaga H, Obokata M, Ishida H, Ito K, Ogawa T, Ando Y, Negishi K, Kurabayashi M. American Heart Association, Scientific Sessions 2016 (New Orleans), 2016/11/12-16. 国外.
 17. Intracellular fatty acid balance regulated by Elovl6 plays a notable phenotypic response of vascular smooth muscle cells via AMPK-KLF4-dependent signaling. ポスター Matsui H, Sunaga H, Iso T, Koitabashi N, Matsuzaka T, Shimano H, Yokoyama T, Kurabayashi M. American Heart Association, Scientific Sessions 2016 (New Orleans), 2016/11/12-16. 国外.
 18. 心筋エネルギー基質のシフトが心機能に及ぼす影響 口頭 磯 達也、Syamsunaruno MR, Umbarawan Y, 小板橋 紀通、倉林 正彦. 第20回日本心不全学会学術集会(札幌) 2016/10/7-9. 国内
 19. COPDにおける telomerase 解析と病態意義. 上野 学、前野 敏孝、増渕 裕朗、山口 公一、原 健一郎、佐藤 麻里、原田 直之、清水 雄至、茂木 充、須賀 達夫、倉林 正彦. 口頭 第56回日本呼吸器学会学術講演会(京都) 2016/4/8-10. 国内
 20. 肺胞マクロファージにおける TRPV2 の発現は喫煙によって低下し、慢性炎症を惹起する ポスター 増渕 裕朗、上野 学、前野 敏孝、原 健一郎、山口 公一、須賀 達夫、倉林 正彦. 第56回日本呼吸器学会学術講演会(京都) 2016/4/8-10. 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当無し

(4) 特許出願
該当無し

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 革新的先端研究開発推進事業ユニットタイプ「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation, “Studies on Specific Activities and Functions of Lipid Molecules to Develop Innovative Medical Technologies”

研究開発課題名：(日本語) 脂肪酸の鎖長を基軸とした疾患の制御機構と医療展開に向けた基盤構築
(英語) Chain length of fatty acids, elucidation of mechanisms of disease control and development of fundamentals toward medical evolution

研究開発担当者 (日本語) 筑波大学・教授・島野仁

所属 役職 氏名：(英語) University of Tsukuba・Professor・Hitoshi Shimano

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) がんにおける ELOVL6 の役割

開発課題名：(英語) The role of ELOVL6 in cancer development

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学・教授・高橋智聡

所属 役職 氏名：(英語) Kanazawa University, Professor, Chiaki Takahashi

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合
- ・ 研究開発分担者による報告の場合
研究開発代表者：筑波大学・医学医療系・島野 仁 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 6件）
1. Salah M, Nishimoto Y, Kohno S, Kondoh A, Kitajima S, Muranaka H, Nishiuchi T, Ibrahim A, Yoshida A and Takahashi C. An *in vitro* system to characterize prostate cancer progression identified signaling required for self-renewal. ***Mol Carcinog***, 55:1974-1989, 2016.
 2. Hegazy AM, Yamada D, Kobayashi M, Kohno S, Ueno M, Ali MA, Ohta K, Tadokoro Y, Ino Y, Todo T, Soga T, Takahashi C and Hirao A. Therapeutic strategy for targeting aggressive malignant gliomas by disrupting their energy balance. ***J Biol Chem***, 2016 Aug 12. [Epub ahead of print]
 3. Kohno S, Kitajima S, Sasaki N and Takahashi C. RB tumor suppressor functions shared by stem cell and cancer cell strategies. ***World J Stem Cells***, 8:170-184, 2016.
 4. 西本裕希、高橋智聡. 生体の科学 特集『細胞の社会学—細胞間で繰り広げられる協調と競争』「13. がん細胞社会のなかの多様性・多層性」 Vol.67 No. 2 p151-154, 2016 藤田恭之編,松田道行監修 医学書院刊
 5. Yoshida A, Kitajima S, Li F, Chaoyang C, Yujiro T, Susumu K, Wan Y, Naoyuki H, Hayato M, Nishimoto Y, Nagatani N, Nishiuchi T, Thai T C, Suzuki S, Nakao S, Tanaka T, Hirose O, Barbie D A and Takahashi C. *MicroRNA-140* mediates RB tumor suppressor function to control stem cell-like activity through interleukin-6. ***Oncotarget*** 2017 Jan 16 (Epub ahead of print)
 6. Nagata N, Xu L, Kohno S, Ushida Y, Aoki Y, Umeda R, Fuke N, Zhuge F, Ni Y, Nagashimada M, Takahashi C, Suganuma H, Kaneko S and Ota T. Glucoraphanin ameliorates obesity and insulin resistance through adipose tissue browning and reduction of metabolic endotoxemia in mice. ***Diabetes*** 2017 (in press).
 7. Kitajima S, Yoshida A, Susumu K, Li F, Suzuki S, Nagatani N, Nishimoto Y, Sasaki N, Hayato M, Wan Y, Thai T C, Okahashi N, Matsuda F, Shimizu H, Nishiuchi T, Suzuki Y, Tominaga K, Gotoh N, Suzuki M, Ewen M E, Barbie D A, Hirose O, Tanaka T and Takahashi C. The RB-IL-6 axis controls self-renewal and endocrine therapy resistance by fine-tuning mitochondrial activity. ***Oncogene*** 2017 (in press)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Kohno S, Okahashi N, Kitajima S, Suzuki S, Tanaka T, Matsuda F, Shimizu H and Takahashi C. Metabolic rewiring in Rb deficient cells during cancer progression. AACR Annual Meeting 2016 2016年4月17日 (New Orleans USA/Ernest N. Morial Convention Center/国外) ポスター発表
2. 高橋智聡, 北嶋俊輔, 河野晋. RB がん抑制遺伝子による代謝制御と細胞未分化性. 第68回日本細胞生物学会大会 2016年6月16日 (京都/京都テルサ/国内) 口頭発表
3. 河野晋, 高橋智聡. RB の中心炭素代謝制御機能. 第4回がんと代謝 2016年7月7日 (鹿児島/かごしま県民交流センター/国内) 口頭発表
4. 小林昌彦, Hegazy M A, 山田大祐, 河野晋, 曾我朋義, 高橋智聡, 平尾敦. mTOR 活性化グリオーマモデルを用いたエネルギー代謝調節制御の解析と新規治療法の開発. 第4回がんと代謝 2016年7月8日 (鹿児島/かごしま県民交流センター/国内) ポスター発表
5. 西村建徳, 中田飛鳥, 堀家慎一, 河野晋, 高橋智聡, 曾我朋義, 東條有伸, 後藤典子. グリシン-セリン代謝経路の創薬標的 MTHFD2. 第4回がんと代謝 2016年7月8日 (鹿児島/かごしま県民交流センター/国内) ポスター発表
6. 西村建徳, 中田飛鳥, 堀家慎一, 河野晋, 高橋智聡, 曾我朋義, 東條有伸, 後藤典子. 新規分子標的、ミトコンドリア内代謝酵素 MTHFD2 の機能解析. 第4回がんと代謝 2016年7月8日 (鹿児島/かごしま県民交流センター/国内) 口頭発表
7. Muranaka H, Hayashi A, Minami K, Kitajima S, Nishimoto Y, Tange S, Matsuzaka T, Shimano H, Tada H, Takahashi C. Lipidomic profiling of Rb-deficient cells identifies new functions of pRb in lipid metabolism. 第11回スフィンゴセラピー研究会 2016年7月14日 (加賀/ホテルアローレ/国内) ポスター発表
8. Kohno S and Takahashi C. Phosphoglyceratemetases (PGAMs) mediate RB function to control differentiation. Fourth International Rb Meeting 2016年9月26日 (Hilton Columbus Downtown /コロンバス オハイオ州/国外) 口頭発表、ポスター発表
9. Nishimoto Y, Kitajima S and Takahashi C. The Metabolic Bases for Inflammatory Phenotype Associated with RB-deficiency in Mammary Cells. Fourth International Rb Meeting 2016年9月26日 (Hilton Columbus Downtown /コロンバス オハイオ州/国外) ポスター発表
10. 高橋智聡. RB がん抑制遺伝子による代謝制御. 第75回日本癌学会学術総会 2016年10月6日 (横浜/パシフィコ横浜/国内) 口頭発表
11. 岡田宣宏, 高橋智聡. NFYA は癌の不均一性構築過程を多段階的に制御する. 第75回日本癌学会学術総会 2016年10月6日 (横浜/パシフィコ横浜/国内) 口頭発表
12. Kobayashi M, Hegazy M A, Yamada D, Kohno S, Soga, T Takahashi C and Hirao A. Efficient targeting malignant phenotypes of glioma by disrupting their energy balance. 第75回日本癌学会学術総会 2016年10月6日 (横浜/パシフィコ横浜/国内) ポスター発表
13. 後藤典子, 西村建徳, 中田飛鳥, 河野晋, 高橋智聡, 曾我朋義, 東條有伸. 肺がんの耐性克服を目指した新規分指標的: セリン・グリシン代謝酵素 MTHFD2. 第75回日本癌学会学術総会 2016年10月6日 (横浜/パシフィコ横浜/国内) 口頭発表
14. Kohno S, Takahashi C. CONTROL OF GLUCOSE METABOLISM BY RB. Translational research in cancer cell metabolism 2016年10月5日 (Palacio Euskalduna Jauregia /ビルバオ スペイン/国外) ポスター発表
15. Takahashi C. Metabolic regulation by RB tumor suppressor gene. 日仏交流セミナー「癌・疾病における細胞・個体老化」 2016年11月1日 (京都/コープイン京都/国内) 口頭発表
16. Takahashi C. Metabolic regulation by RB tumor suppressor gene. 2016 International Symposium of Cancer Center of Excellence-Innovative Research in Cancer Prevention and Treatment 2016年11月28日 (CHANG YUNG-FA FOUNDATION International Convention Center/台北/国外) 口頭発表
17. Nguyen T K, 西本裕希, 高橋智聡. RB tumor suppressor gene regulates cell competition in mammary epithelial cells. 第39回日本分子生物学会年会 2016年12月2日 (横浜/パシフィコ横浜/国内) ポスター発表

18. Takahashi C. Metabolic regulation by RB tumor suppressor gene. The 1st Tufts University-Kanazawa University Joint Symposium on Structure and Function of Molecules, Tissues, and Organisms 2016年12月12日 (Tufts University Medford, /MA, USA/国外) 口頭発表
19. 荒木千恵, 前田昴亮, 岡橋信幸, 松田史生, 高橋智聡, 清水浩. ロテノン処理した動物培養細胞の代謝フラックス解析. 日本農学会第42回大会 2017年3月(松山/松山全日空ホテル/国内) ポスター発表)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当事項無し

(4) 特許出願
該当事項無し

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation, “Studies on Specific Activities and Functions of Lipid Molecules to Develop Innovative Medical Technologies”
- 研究開発課題名 : (日本語) 脂肪酸の鎖長を基軸とした疾患の制御機構と医療展開に向けた基盤構築
(英語) Chain length of fatty acids, elucidation of mechanisms of disease control and development of fundamentals toward medical evolution
- 研究開発担当者 (日本語) 筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 教授 島野 仁
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Internal Medicine (Endocrinology and Metabolism), Faculty of Medicine, University of Tsukuba. Prof. Hitoshi Shimano.
- 実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 第一原理計算に基づく脂肪酸分子種の多様性と細胞機能の *in silico* 解析
開発課題名 : (英語) *In silico* analysis of diversity and cellular functions of fatty acid molecules based on the first-principles calculations
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科 臓器病態内科学
教授 常盤 広明
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Chemistry, Rikkyo University
Prof. Hiroaki TOKIWA.

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：筑波大学医学医療系内分泌代謝 糖尿病内科・教授・島野 仁
総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Sundaram Arulmozhiraja, Naoya Matsuo, Erika Ishitsubo, Seiji Okazaki, Hitoshi Shimano, and Hiroaki Tokiwa, "Comparative Binding Analysis of Dipeptidyl Peptidase IV (DPP-4) with Antidiabetic Drugs - An Ab Initio Fragment Molecular Orbital Study -", *PLoS One* (DOI: 10.1371/journal.pone.0166275) (2016).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Construction of a novel cell membrane model based on the first-principles calculations and its application to chemical biology, Matsuda, R., Matuo N., Yamamoto, Y., Ishikawa, Y., Arulmozhiraja, S., Sladek, V., Nakano, S., Ito, S., Shimano, H., Tokiwa, H., The 3rd International Conference on Pharma-Food, (Shizuoka, Japan). 2016/11/17 国内
2. Theoretical Interaction Analysis of Free Fatty Acid Receptors with ω -3/ ω -6 FFAs", Yamamoto, Y., Nakano, Y., Matsuo, N., Ishitsubo, E., Hayamizu, K., Han L., Tsuji, T., Nakano, T., Ito S., Watanabe, Y., Yamada, S., Tokiwa, H., The 3rd International Conference on Pharma-Food, (Shizuoka, Japan). 2016/11/17 国内
3. Molecular association model of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α and its new specific and efficient ligand, K-877, Miyashita, Y., Takei, K., Sladek, V., Nakano S., Ito, S., Matsuzaka, T., Sekiya, M., Nakagawa, Y., Tokiwa, H., Shimano, H., 6th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress 2017, 2017/5/21 (Stockholm, Sweden) 国外.
4. 第一原理計算および MD シミュレーションによる核内受容体 PPARs と遊離脂肪酸との理論的結合解析 丸藤友彦・岡崎誠司・武井健太・中川嘉・島野仁・常盤広明 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016/3/28 国内
5. RXR パーシャルアゴニストに関する理論的研究" 夏目継介・松尾直也・岡崎誠司・中野祥吾・伊藤創平・加来田博貴・常盤広明 日本薬学会第 136 年会（横浜）2016/3/28 国内
6. 脂肪酸の質の違いに着目した画期的創薬のための全電子計算に基づく新規細胞膜モデルの構築, 松田留理子・山本雄大・石川雄規・Sundaram Arulmozhiraja・Vladimir Sladek・松尾直也・

中野祥吾・伊藤創平・島野仁・常盤広明 第 60 回日本薬学会関東支部大会（東京）2016/9/17
国内

7. Comparative binding analysis of dipeptidase with antidiabetic drugs - A fragment molecular orbital quantum mechanical study, Sundaram Arulmozhiraja・松尾直也・岡崎誠司・島野仁・常盤広明 第 60 回日本薬学会関東支部大会（東京）2016/9/17 国内
8. 共役因子を含む PPARs/アゴニスト複合体の理論的解析, 松尾直也・Vladimir Sladek・Sundaram Arulmozhiraja・岡崎誠司・中野祥吾・伊藤創平・武井健太・中川嘉・島野仁・常盤広明 第 60 回日本薬学会関東支部大会（東京）2016/9/17 国内
9. What does a complete quantum mechanical binding analysis of dipeptidyl peptidase IV with antidiabetic drugs conclude? Sundaram Arulmozhiraja・松尾直也・岡崎誠司・島野仁・常盤広明 日本薬学会第 137 年会（仙台）2017/3/25 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当無し

(4) 特許出願
該当無し

平成 29年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation, “Studies on Specific Activities and Functions of Lipid Molecules to Develop Innovative Medical Technologies”
- 研究開発課題名： (日本語) 脂肪酸の鎖長を基軸とした疾患の制御機構と医療展開に向けた基盤構築
(英語) Chain length of fatty acids, elucidation of mechanisms of disease control and development of fundamentals toward medical evolution
- 研究開発担当者 (日本語) 筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科 教授 島野 仁
所属 役職 氏名： (英語) Department of Internal Medicine (Endocrinology and Metabolism), Faculty of Medicine, University of Tsukuba
Prof. Hitoshi Shimano, MD, Ph.D
- 実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究 (日本語) ELOVL6 が関与する病態のリピドミクス解析と脂肪酸組成制御による新規創薬シーズの探索
開発課題名： (英語) Exploratory lipidomics research for drug target discovery in diseases involved in fatty acyl metabolic enzyme ELOVL6.
- 研究開発分担者 (日本語) 小野薬品工業株式会社 水無瀬研究所 探索研究部 研究員 林 昭夫
所属 役職 氏名： (英語) Akio Hayashi, Exploratory Research Laboratories, Minase Research Institute, ONO Pharmaceutical Co., LTD.

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：筑波大学医学医療系内分泌代謝 糖尿病内科・教授・島野 仁 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
該当なし。

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Cooperative roles of Rb and SREBP-1 in controlling fatty acid metabolism and carcinogenesis. Keystone Symposia, ポスター, 村中勇人, Bunff, Canada/Fairmont Banff Springs, 2016年2月23日, 国外, Muranaka H, Tada H, Hayashi A, Minami K, Kitajima S, Tange S, Suzuki T, Matsuzaka T, Shimano H, Takahashi C.

2. Lipidomic profiling of Rb-deficient cells identifies new functions of pRb in lipid metabolism, ポスター, 村中勇人, 加賀 石川/ホテルアローレ 第11回スフィンゴセラピィ研究会, 2016年7月14日, 国内, Muranaka H, Hayashi A, Minami K, Kitajima S, Nishimoto Y, Tange S, Matsuzaka T, Shimano H, Tada H, Takahashi C.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし。

(4) 特許出願
特になし。