

(様式2)

公益社団法人日本栄養・食糧学会 研究業績

< 奨 励 賞 >

1. 候補者

研究題目: (和)	抗肥満ホルモン様成長因子に関する分子栄養学的研究		
(英)	Molecular nutritional study of anti-obese endocrine growth factors		
氏 名: (和)	清水 誠		
(英)	Makoto Shimizu		
所属機関: (和)	東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 助教		
(英)	Department of Applied Biological Chemistry, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, Assistant Professor		
学 位:	博士(理学)	最終学歴:	平成17年3月、姫路工業大学大学院生命科学専攻・博士後期課程修了
専門分野	①栄養生理学、②栄養生化学、③分子栄養学、④公衆栄養学、⑤臨床・病態栄養学、⑥食生態学、⑦調理科学、⑧食品化学・食品分析学、⑨食品機能学、⑩食品工学、⑪食品加工・流通・貯蔵学、⑫食品衛生・安全学、⑬生理学、⑭生化学、⑮分子生物学、⑯臨床医学(内科系)、⑰臨床医学(外科系)、⑱その他		
履 歴	平成17年4月～平成22年2月 日本大学医学部生化学講座 助手 平成17年8月～平成22年1月 テキサス大学サウスウェスタンメディカルセンター 博士研究員 平成22年2月～平成24年11月 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻 特任助教 平成24年12月～現在 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻 助教		
会員番号:		入会年度:	平成23年度

2. 研究業績要旨(1,000字以内)

肥満は食生活の西洋化や運動不足が原因であり、心疾患・脳血管疾患に繋がる重大な危険因子である。Fibroblast growth factor 19 (FGF19)とFGF21は、それぞれ小腸と肝臓に選択的に発現し、ホルモン様作用を有する線維芽細胞増殖因子である。FGF19は肝臓の胆汁酸代謝を、FGF21は脂肪組織の脂肪酸代謝を調節している。一方、FGF19とFGF21は共に抗肥満効果を有することが報告されており、抗肥満薬の標的因子としても注目されている。申請者は、FGF19とFGF21の遺伝子発現制御機構に関して、以下の知見を明らかにしてきた。

(1) 様々な化合物を用いたスクリーニングにより、小胞体ストレスが FGF19 の新たな制御シグナルであることを見出した。プロモーター領域の解析の結果、小胞体ストレス応答性転写因子 ATF4がFGF19の新規標的遺伝子であることを明らかにした。FGF19と同様に内分泌性成長因子であるFGF21も、ATF4の新規標的遺伝子であることを同定した。FGF19・FGF21のプロモーター領域に存在する ATF4 結合配列を同定し、ATF4 の過剰発現により発現が亢進することを見出した(*Biochem. J.* 2013)。

(2) ATF4はアミノ酸枯渇や酸化ストレスによっても活性化される。このことより、培養細胞とマウスを用いてATF4の活性化刺激による遺伝子発現解析を行った。その結果、FGF21は小胞体ストレス、アミノ酸枯渇、酸化ストレスで、FGF19は小胞体ストレスでそれぞれ選択的な発現制御を受けることを明らかにした(*J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 2015)。

以上のように、申請者は抗肥満性成長因子FGF19とFGF21の新たな発現制御機構を明らかにしてきた。また、これらの遺伝子発現を制御するATF4が新たな抗肥満の標的因子である可能性を示した。この基礎研究の成果に基づき、現在はATF4活性化を介したFGF19・FGF21の発現を亢進する機能性食品成分の探索を展開している。ATF4を標的とした新たな抗肥満性食品成分の同定は、「食」による肥満予防・軽減に繋がることが期待される。今後も分子栄養学的なアプローチにより、肥満を含めた抗生活習慣病に寄与する食品因子に関する基礎・応用研究を展開していきたい。

### 3. 報文等のリスト

#### (1) 論文等(20編以内)

主要な5編に○印を付すこと。

1. Ochiai, A., Miyata, S., **Shimizu, M.**, Inoue, J., Sato, R.  
Piperine induces hepatic low-density lipoprotein receptor expression through proteolytic activation of sterol regulatory element-binding proteins  
*PLoS One*. in press. 2015.
2. Li, J., Inoue, J., Choi, J.M., Nakamura, S., Yan, Z., Fushinobu, S., Kamada, H., Kato, H., Hashidume, T., **Shimizu, M.**, Sato, R.  
Identification of the Flavonoid Luteolin as a Repressor of the Transcription Factor Hepatocyte Nuclear Factor 4 $\alpha$ .  
*J. Biol. Chem.* in press. 2015
3. Miyata, S., Inoue, J., **Shimizu, M.**, Sato, R.  
Xanthohumol Improves Diet-induced Obesity and Fatty Liver by Suppressing Sterol Regulatory Element-binding Protein (SREBP) Activation.  
*J. Biol. Chem.* in press. 2015
- ④ **Shimizu, M.**, Li, J., Inoue, J., and Sato, R.  
Quercetin represses apolipoprotein B expression by inhibiting the transcriptional activity of C/EBP $\beta$ .  
*PLoS One*. 10: e0121784. 2015.
- ⑤ \***Shimizu, M.**, Morimoto, H., Maruyama, R., Inoue, J., and Sato, R.  
Selective regulation of FGF19 and FGF21 expression by cellular and nutritional stress.  
*J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*. 61: 154-60. 2015.
- ⑥ Patel, R., Bookout, A.L., Magomedova, L., Owen, B.M., Consiglio, G.P., **Shimizu, M.**, Zhang, Y., Mangelsdorf, D.J., Kliewer, S.A., Cummins, C.L.  
Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop.  
*Mol. Endocrinol.* 29: 213-23. 2015
7. Sasaki, T., Nakata, R., Inoue, H., **Shimizu, M.**, Inoue, J., and Sato, R.  
The role of AMPK and PPAR $\gamma$  1 in exercise-induced lipoprotein lipase in skeletal muscle.  
*Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 306, E1085-E1092. 2014
8. **清水 誠**, 井上 順, 佐藤 隆一郎  
グルタミンによる細胞維持・増殖調整機構  
<最新>動物細胞培養の手法と細胞死・増殖不良・細胞変異を防止する技術 63-66. 2014.

9. Maruyama, R., Kamoshida, Y, **Shimizu, M.**, Inoue, J., and Sato, R.  
ATF6 $\alpha$  stimulates cholesterologenic gene expression and de novo cholesterol synthesis.  
*Biosci. Biotechnol. Biochem.* 77, 1734–1738. 2013. (日本農芸化学会 2013 年 B.B.B.論文賞)
10. **Shimizu, M.**, Li, J., Maruyama, R., Inoue, J., and Sato, R.  
FGF19 (fibroblast growth factor 19) as a novel target gene for activating transcription factor 4 in response to endoplasmic reticulum stress.  
*Biochem. J.* 450, 221–229. 2013.
11. Yashiro, T., Nanmoku, M., **Shimizu, M.**, Inoue, J., and Sato, R.  
5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside stabilizes low density lipoprotein receptor mRNA in hepatocytes via ERK-dependent HuR binding to an AU-rich element.  
*Atherosclerosis.* 226, 95–101. 2013.
12. Miyata, S., Inoue, J., **Shimizu, M.**, and Sato, R.  
4'-Hydroxyflavanone suppresses activation of sterol regulatory element-binding proteins and de novo lipid synthesis.  
*FEBS Lett.* 586, 1778–1782. 2012.
13. Yashiro, T., Nanmoku, M., **Shimizu, M.**, Inoue, J., and Sato, R.  
Resveratrol increases the expression and activity of the low density lipoprotein receptor in hepatocytes by the proteolytic activation of the sterol regulatory element-binding proteins.  
*Atherosclerosis.* 220, 369–374. 2012.
14. Ono, E., Inoue, J., Hashidume, T., **Shimizu, M.**, and Sato, R.  
Anti-obesity and anti-hyperglycemic effects of the dietary citrus limonoid nomilin in mice fed a high-fat diet.  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 410, 677–681. 2011.
15. Inoue, J., Ito, Y., Shimada, S., Satoh, S., Sasaki, T., Hashidume, T., Kamoshida, Y., **Shimizu, M.**, and Sato, R.  
Glutamine stimulates the gene expression and processing of sterol regulatory element-binding proteins, thereby increasing the expression of their target genes.  
*FEBS J.* 278, 2739–2750. 2011.
16. Yashiro, T., Yokoi, Y., **Shimizu, M.**, Inoue, J., and Sato, R.  
Chenodeoxycholic acid stabilization of LDL receptor mRNA depends on 3'-untranslated region and AU-rich element-binding protein.  
*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 409, 155–159. 2011.
17. Inoue, J., Yamasaki, K., Ikeuchi, E., Satoh, S., Fujiwara, Y., Nishimaki-Mogami, T., **Shimizu, M.**, and Sato, R.  
Identification of MIG12 as a mediator for stimulation of lipogenesis by LXR activation.  
*Mol. Endocrinol.* 25, 995–1005. 2011.
18. **清水 誠**, 佐藤 隆一郎  
オーファン受容体の内在性リガンド(核内受容体 PPAR の内在性リガンドの同定)  
*栄養学レビュー* 68. 316–318. 2011.
19. Ogura, M., Nishida, S., Ishizawa, M., Sakurai, K., **Shimizu, M.**, Matsuo, S., Amano, S., Uno, S., Makishima, M.  
Vitamin D3 modulates the expression of bile acid regulatory genes and represses inflammation in bile duct-ligated mice.  
*J Pharmacol Exp Ther.* 328: 564–70. 2009.
20. **Shimizu, M.**, Akter, M.H., Emi, Y., Sato, R., Yamaguchi, T., Hirose, F., Osumi, T.  
Peroxisome proliferator-activated receptor subtypes differentially cooperate with other transcription factors in selective transactivation of the perilipin/PEX11 alpha gene pair.  
*J Biochem.* 139: 563–73. 2006.

(2) 過去5年間の本学会での活動状況

<一般発表>

第 69 回 栄養・食糧学会大会(平成 27 年 5 月、横浜、ACN2015 との合同大会)

- Makoto Shimizu, Juan Li, Jun Inoue, Ryuichiro Sato  
Quercetin reduces apolipoprotein B expression through an inhibition of C/EBP  $\beta$  activity
- Ryuto Maruyama, Makoto Shimizu, Jun Inoue, Nobuyuki Itoh, Ryuichiro Sato  
FGF21 ameliorates methionine–choline deficient diet–induced fatty liver
- Yen–Chou Kuan, Makoto Shimizu, Jun Inoue, Makoto Ryuichiro Sato  
Study of the interaction between sterol response element–binding protein (SREBP) and SREBP cleavage–activating protein
- Shingo Miyata, Jun Inoue, Makoto Shimizu, Ryuichiro Sato  
Xanthohumol improves diet–induced obesity and fatty liver by suppressing the proteolytic activation of SREBPs
- Tutomu Hashidume, Asuka Kato, Akira Oikawa, Makoto Shimizu, Jun Inoue, Ryuichiro Sato  
Effect of beta–conglycinin ingestion in mice
- Jun Inoue, Juan Li, Jung–Min Choi, Makoto Shimizu, Ryuichiro Sato  
Identification of the flavonoid luteolin as an inactivator of HNF4 alpha

第 68 回 栄養・食糧学会大会(平成 26 年 5 月、北海道)

- Makoto Shimizu、丸山 竜人、森本 ひとみ、井上 順、伊藤 信行、佐藤 隆一郎  
酸化ストレスやアミノ酸インバランスによる FGF19・FGF21 の発現制御とその機能解析
- 宮田 慎吾、井上 順、Makoto Shimizu、佐藤 隆一郎  
SREBP 活性を抑制する食品成分の探索・機能解析

第 67 回 栄養・食糧学会大会(平成 25 年 5 月、名古屋)

- Makoto Shimizu、碓 菜穂、橋本 修造、石黒 正路、中村 明朗、井上 順、佐藤 隆一郎  
TGR5 を活性化する新規化合物の機能解析
- 宮田 慎吾、井上 順、Makoto Shimizu、佐藤 隆一郎  
SREBP 活性を抑制する食品成分の探索・解析
- Juan Li, Zhen Yan, 伏信 進矢、Makoto Shimizu、井上 順、佐藤 隆一郎  
Luteolin による HNF4 $\alpha$ 活性抑制のメカニズムの解明
- 佐々木 崇、中田 理恵子、井上 裕康、Makoto Shimizu、井上 順、佐藤 隆一郎  
骨格筋 AMPK の活性化による脂質代謝改善機構の解析

第 66 回 栄養・食糧学会大会(平成 24 年 5 月、仙台)

- 佐々木 崇、工藤 百合子、Makoto Shimizu、井上 順、佐藤 隆一郎  
PPAR  $\delta$  活性化能を有する食品成分の探索
- Juan Li, Jung–Min Choi, Makoto Shimizu、井上 順、佐藤 隆一郎  
MTP 遺伝子発現を抑制する食品成分の探索
- 井上 順、小野 絵里、橋詰 力、Makoto Shimizu、佐藤 隆一郎  
柑橘由来成分ノミリンの胆汁酸受容体 TGR5 を介した抗肥満作用

第 65 回 栄養・食糧学会大会(平成 23 年 5 月、東京)

- Makoto Shimizu、Jung–Min Choi、井上 順、佐藤 隆一郎  
ケルセチンによる血中リポタンパク質代謝関連遺伝子の発現調節機構
- 南木 麻奈美、八代 拓也、清水 誠、井上 順、佐藤 隆一郎  
リスベラトロールによる LDL 受容体発現誘導機構の解析

<Journal of Nutritional Science and Vitaminology 誌の査読>  
過去 5 年間に 1 件の論文査読を行った。

(3) 特記事項

<シンポジスト>

第 86 回 日本生化学会大会(平成 25 年 9 月、横浜)

○清水 誠、丸山 竜人、李 娟、森本ひとみ、井上 順、佐藤 隆一郎  
ストレスに応答する FGF:FGF15/19 と FGF21