

## 栄養代謝を制御する新規転写調節機構の解明

富山大学和漢医薬学総合研究所 研究開発部門 複雑系解析分野

中川 嘉

### はじめに

肝臓は脂質を脂肪酸に、糖質をブドウ糖に分解し、中性脂肪へと変化させる。摂取エネルギーと消費エネルギーのバランスがよければ問題はないが、脂質や糖質を過剰摂取、なおかつ運動不足などでバランスが崩れてしまうと脂肪酸やブドウ糖が中性脂肪やグリコーゲンとして肝臓に蓄積される。またアルコールは分解するときに中性脂肪に合成されやすい。現在、アルコールの飲み過ぎだけでなく、食生活のアンバランスが発端となる肝臓での脂質異常蓄積(脂肪肝)の急増が大きな社会問題となっている。さらに、脂肪肝が悪化すると肝炎を惹起し、最終的に肝がんを発症する。最近まで肝がんの原因の多くはウイルス感染症であったが、有効な治療薬の開発から、生活習慣病(糖尿病や肥満など)を原因とするものにシフトしてきている。そのため、食生活の乱れによる脂肪肝、非アルコール性脂肪肝の発症を予防、治療することは肝がんを予防するためにも必要である。

脂質代謝に基づく生活習慣病は長い間の異常が原因である。そのため、遺伝子の転写レベルでの制御が重要である。特に脂質合成を司る転写因子は SREBP が、逆に脂質分解を司る因子は PPAR $\alpha$  が中心として機能することが明らかとなっている。我々は新たな脂質代謝調節転写制御因子として CREBH を同定し、その機能を解析してきた。CREBH は脂肪酸酸化を促進し、脂質合成抑制に機能する。これまでに、我々が明らかにしてきた CREBH の生活習慣病に関わる生理的機能について概説する。

### CREBH とは

Cyclic AMP Response Element-binding Protein H (CREBH)は転写因子であり、cyclic AMP Response Element (CRE)および Box B と呼ばれる DNA 配列に結合する(Omori *et al*, 2001)。また、その構造および CRE に結合することから転写因子 CREB (cAMP response element binding protein)のファミリー分子に属する。CREBH は膜貫通領域を持つ転写因子であり、小胞体に存在する。活性化される際にはゴルジ体へ移行し、そこで膜貫通領域が切断され、N 末端領域の転写活性を有する領域が核へ移行し転写因子として機能する。このような活性化機構を有する転写因子には SREBP や、小胞体ストレスに応答する ATF6 が

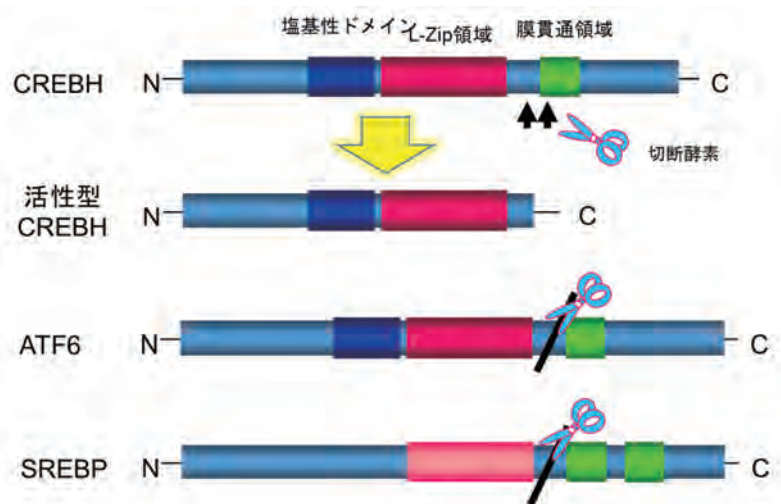


図1 膜貫通型転写因子の構造

このような活性化機構を有する転写因子には SREBP や、小胞体ストレスに応答する ATF6 が

存在する。当初、CREBHは小胞体ストレスにより活性化され、炎症を惹起すると報告された(Zhang *et al*, 2006)。しかしながら、現在、我々を含めたいくつかのグループから逆に炎症を抑制する可能性が報告されている(Nakagawa *et al*, 2014; Xu *et al*, 2014)。CREBHは小胞体ストレス、糖・脂質代謝、鉄代謝、ウイルス感染などに関与することが現在までに報告されている(Nakagawa & Shimano, 2018)。注目すべき報告として、CREBHに機能欠損を引き起こすヒトでの変異が見つかっており、その変異を持つヒトは高トリグリセライド血症を呈することも報告されている(Lee *et al*, 2011)。したがって、CREBHは脂質代謝調節の重要な因子であることは間違いない。

## PPAR $\alpha$

PPARファミリーはPPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 、PPAR $\delta$ の3つの分子が含まれる。PPAR $\alpha$ は肝臓に多く発現し、脂肪酸燃焼、エネルギー消費などに関与し、フィブラート剤や長鎖脂肪酸などによって刺激される。1930年代に臨床応用されたフィブラートであったが、1990年代にPPARs(特にPPAR $\alpha$ )を活性化することが発見されるまでは、その作用機序は永らく不明のままであった。PPAR $\alpha$ は炭水化物代謝および脂質代謝ならびに脂肪細胞分化を制御する細胞内受容体である。PPAR $\alpha$ がフィブラート系薬剤により活性化されると、PPAR $\alpha$ は標的遺伝子のプロモーター部位に結合して脂質代謝が活性化するように各種遺伝子の転写を促進、または、抑制し、結果として、血中トリグリセライドは低下する。フィブラートは1969年クロフィブラートが発売され、1981年クリノフィブラート、1991年ベザフィブラート、1999年フェノフィブラートと開発、発売されてきた。2018年日本から新たなPPAR $\alpha$ を標的とした新薬ピマフィブラートが発売された。ピマフィブレートは既存の活性化薬とは一線を画しており、より選択的で効果が強いことからselective PPAR $\alpha$  modulator (SPPARM $\alpha$ )と表されている(Fruchart, 2013)。実際、ペマフィブレートはフェノフィブラートの1/1000の量で同等の作用を示す(Raza-Iqbal *et al*, 2015; Takei *et al*, 2017)。

## FGFファミリーの中のFGF21

Fibroblast growth factor (FGF21)の発見は2000年であり、京都大学薬学部の伊藤教授グループが同定し、報告したのが最初であった(Nishimura *et al*, 2000)。その論文ではFGFファミリーの一つとして肝臓で発現することが示されている。しかしながら、FGF21は他のFGFsと10-30%の相同性を持ってはいるが、成長を促進する作用はなかった。その後、FGF21の生理的な機能について報告がなかったが、2005年に突然、FGF21には肥満、糖尿病を改善する効果があるという報告がKharitononkov Aらのグループから報告された(Kharitononkov *et al*, 2005)。FGF21過剰発現マウスの解析や肥満動物へのFGF21投与実験などから、FGF21にインスリン感受性の改善や、血中トリグリセライドの低下作用や体重増加の抑制などの作用があることを報告した(Kharitononkov *et al.*, 2005)。その後、特にFGF21の生活習慣病に関連した機能については研究報告が爆発的に増え、その機能が報告されている。

古典的なFGFファミリーは細胞から分泌されても、近傍の細胞にしか作用しないのに対し、FGF21は血中に放出され血液循環で全身に運ばれ、抹消組織で作用する特異なFGFである。その後、FGF21と同様に血中を循環するFGFファミリーとしてFGF15/19、FGF23が同定されている。このサブグループは内分泌作用を示し、それぞれが糖・脂質代謝(FGF21)やコレステロール・胆汁酸合成(FGF19)、リン・vitamin D調節(FGF23)に関与する。

FGF21 の細胞内シグナル伝達は古典的な FGFs と違って、FGF 受容体 (FGFR) と直接結合せず、FGF21 の作用には膜貫通型  $\beta$ Klotho (KLB)が必要である。FGF21 の受容体は FGFR と KLB から成り、KLB は FGF が FGFR と結合するために必要なアダプタータンパクの役割を果たしている。FGFR には 4 種類があるが、FGFR1 が FGF21 の受容体を構成する。これら分子が発現する組織でのみ、FGF21 が機能する。そのため、FGF21 が機能する組織は脳、脂肪組織など限定的である。

## 肝臓における FGF21 の発現制御機構 (図 2)

FGF21 は当初はマウスの肝でクローニングされ発現は肝臓のみと考えられていた。その後、脂肪や筋肉、膵臓 (外分泌腺と  $\beta$  細胞) でも強く発現することが明らかになっているが、肝臓が主要な分泌組織である。肝臓の FGF21 は絶食やケトン食低炭水化物、高タンパク食負荷時に PPAR $\alpha$  によって、その発現が誘導される (Badman *et al*, 2007; Inagaki *et al*, 2007)。絶食時には CREBH も FGF21 を制御する (Kim *et al*, 2014; Nakagawa *et al.*, 2014)。この 2 つの転写因子はオートループを形成し、お互いの発現を上昇させあう。その結果、FGF21 は効果的に発現が誘導される。それゆえ、PPAR $\alpha$  アゴニストは CREBH の発現を上昇させる薬剤の一つでもある。さらに CREBH は PPAR $\alpha$  の共役因子となって PPAR $\alpha$  の転写活性を上昇させる。CREBH 自身も直接 FGF21 プロモーターに結合し発現を上昇させる。PPAR $\alpha$  の共役因子 PGC-1 $\alpha$  と CREBH は結合し、PPAR $\alpha$  へと誘導する。PPAR $\alpha$ 、CREBH、PGC-1 $\alpha$  は 3 者で複合体を形成する。様々な形式を取り、PPAR $\alpha$  と CREBH は FGF21 の発現を上昇させる (Nakagawa & Shimano, 2018)。

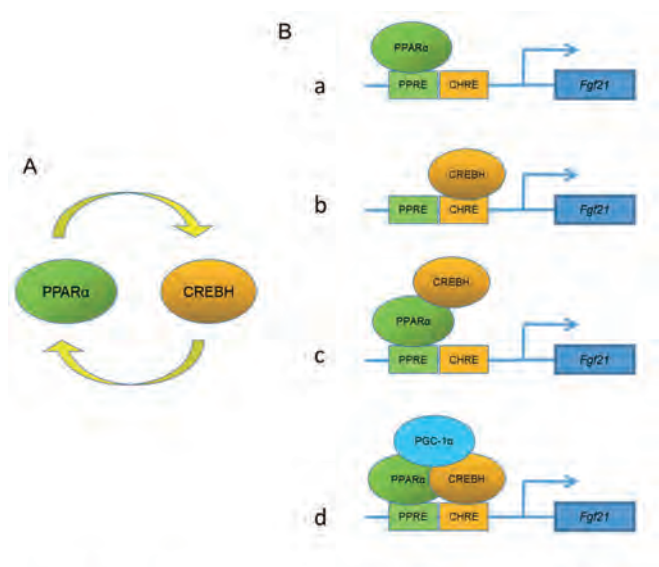


図2 FGF21発現制御におけるPPAR $\alpha$ 、CREBHの相互作用  
A. PPAR $\alpha$ とCREBHによるフィードフォワード制御  
B. FGF21プロモーター上の転写因子相互作用 (a) PPAR $\alpha$ の直接結合 (b) CREBHの直接結合 (c) CREBHがPPAR $\alpha$ の共役因子として機能 (d) CREBH、PPAR $\alpha$ 、PGC-1 $\alpha$ の複合体形成

## PPAR $\alpha$ -FGF21 経路による脂質代謝改善機構

PPAR $\alpha$ -FGF21 による脂質代謝への影響を直接的に検証した解析は京都大学の河田教授グループから報告されている (Goto *et al*, 2017)。フェノフィブラートを正常マウスに投与し、高脂肪食を負荷すると体重増加は抑制される。血中トリグリセリドは低下し、血中 FGF21 は上昇する。高脂肪高ショ糖食により誘導された肥満マウスの肝臓や白色脂肪組織で FGF21 の発現が上昇し、FGF21 の血中量が増加する。このマウスでは FGF21 標的組織で受容体である FGFR1 とその共役因子である  $\beta$  klotho の発現が低下している。これは代謝異常を示すヒトやマウスで高インスリン血症および高レプチン血症が見られインスリン抵抗性、レプチン抵抗性と呼ばれるように、FGF21 でも「FGF21 抵抗性」が存在することを示している。高脂肪食負荷とともにフェノフィブラートを負荷すると体重の増加が抑制されるため、FGF21 抵抗性にならずに、体重は増加しない。さらに、高脂肪食を負荷して肥満を呈した後に、フェノフィブラ



ートを投与しても、体重は増加を抑制するというより、低下する(Araki *et al.*, 2018; Goto *et al.*, 2017)。

FGF21 KO マウスに投与しても体重増加の抑制はキャンセルされるが、血中トリグリセライドの低下は残る (Goto *et al.*, 2017)。つまり、フェノフィブラートによる肥満の抑制効果は FGF21 を介して生じることになるが、血中トリグリセライドの制御は FGF21 を介さない経路によるものである。フェノフィブラートを投与した FGF21 KO マウスの肝臓では正常マウスと同様に PPAR $\alpha$  の脂肪酸酸化などの標的遺伝子群の発現は上昇する(Goto *et al.*, 2017)。一方、フェノフィブラートは白脂肪組織で熱産生のキー分子である Ucp1 とその関連因子の発現を誘導し、過剰なエネルギーを消費する。この変化が食事誘導性肥満の抑制に寄与する。しかし、この変化は FGF21 KO マウスで完全にキャンセルされる (Goto *et al.*, 2017)。したがって、白脂肪組織での変化は PPAR $\alpha$ -FGF21 系の効果によるものと考えられる。

### FGF21 による脂肪組織への効果

中枢神経系に FGF21 は発現していないが FGF21 は血液脳関門を通過することができる。中枢神経系には  $\beta$ Klotho が発現しており、皮下などに投与された FGF21 は、直接中枢神経系に作用する。その結果、FGF21 の投与直後に起こる糖代謝の改善には関与しないものの、FGF21 は視床下部への直接作用を介して交感神経系を活性化し、白色脂肪組織の褐色化(ベージュ化)、褐色脂肪組織の活性化などによりエネルギー消費の亢進が起こる。また、FGF21 には脂肪組織への直接的な作用である糖取り込みと  $\beta$  酸化などを亢進する。これら二つの薬理作用が存在し、その二つが組み合わさり効率よくエネルギー消費が促進される。この変化は体重減少を誘導する。結果的にフェノフィブラートは食事誘導性の肥満を抑制、改善させる効果は主に FGF21 を介するものである。

これら効果はフェノフィブラートだけでなく、ピマフィブレートでも同様の結果が示されている(Araki *et al.*, 2018)。フェノフィブラートの解析では褐色脂肪組織には変化が見いだせなかったが、ピマ

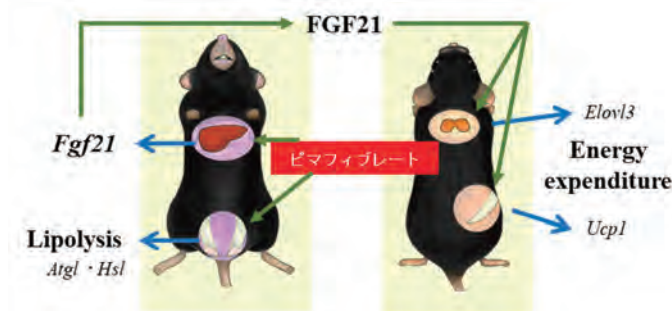


図3 PPAR $\alpha$ アゴニスト(ピマフィブレート)によるFGF21を介した脂質代謝改善メカニズム

フィブレートでは褐色脂肪組織の Elov13 の発現が誘導される(Araki *et al.*, 2018)。Elov13 の誘導はミトコンドリア機能の亢進、熱産生の亢進を示す変化であり、この変化も FGF21 KO マウスではキャンセルされる(Araki *et al.*, 2018)。褐色脂肪組織は熱産生の主要組織であり、この組織での熱産生の亢進は体重減少に大きく貢献する(図3)。

### CREBH 過剰発現マウスでは食事誘導性の肥満、糖尿病の病態発症を抑制する

肝臓 CREBH 過剰発現(CREBH Tg)マウスに高脂肪高シヨ糖(HFHS)食を負荷し食事誘導性肥満を惹起させると、CREBH Tg マウスは正常(WT)マウスに比べ明らかな体重増加の抑制、脂肪組織重量の抑制、血糖値・血中インスリン値上昇の抑制が見られ、肥満・糖尿病病態形成の抑制が観察される(Nakagawa *et al.*, 2014)。その際、FGF21 の肝臓での発現、および、血中レベルでの増加が CREBH Tg マウスで観察される(Nakagawa *et al.*, 2014)。FGF21 は白色脂肪組織では脂肪分解、脂肪組織重量の減少、褐色細胞化を促進させ、褐色脂肪組織では熱産生を増強させる。これら作用が結果的に体重減少を引き起こし、イン

スリン感受性をも増強させる(Fisher *et al*, 2012)。これら効果が CREBH Tg マウスで観察される。加えてメカニズムは明らかになっていないが、脂肪組織で抗炎症作用を示す(Satoh *et al*, 2020) (図 4)。CREBH Tg マウスと FGF21 KO マウスを交配した CREBH Tg FGF21 KO マウスでは、体重、脂肪組織重量の減少は観察されず、CREBH による体重減少は FGF21 が関与することが確認できている (Satoh *et al.*, 2020)。しかしながら、糖代謝の改善はこのマウスでも認められ、FGF21 以外の因子が存在する。この効果の一部は肝臓から分泌されるもう一つのホルモン Kisspeptin が関連することを新たに見出した(Satoh *et al.*, 2020) (図 4)。

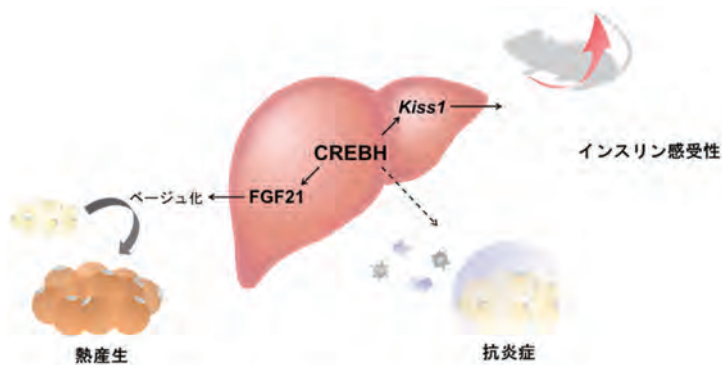


図4 CREBHによる生活習慣病メカニズム

#### CREBH KO マウスでは食事誘導性の非アルコール性脂肪肝の病態を悪化させる

非アルコール性脂肪肝をマウスで発症させる食餌は複数ある。そのうちの高脂肪無糖質食、いわゆる

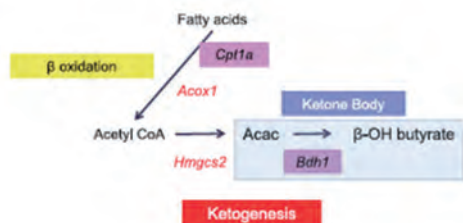
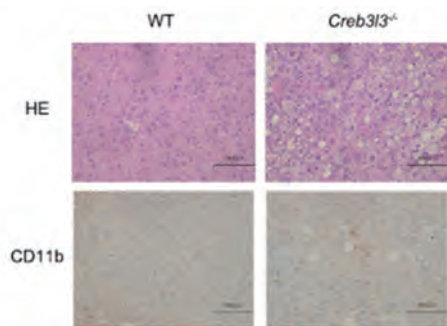


図5 ケトン食負荷によりCREBH KOマウスでは脂肪肝が惹起される。脂肪酸酸化、ケトン体合成酵素の中でCREBHが直接制御する因子。

ケトン食を CREBH KO マウスに与えると非常に短期に非アルコール性脂肪肝を示す(図 5)。肝臓中のトリグリセライド、コレステロール量が増加し、血中 ALT、ASTが増加し、重篤な脂肪肝、肝炎が惹起される(Nakagawa *et al*, 2016b)。その際 CREBH KO マウスの肝臓では PPAR $\alpha$  を含む脂肪酸酸化を活性化する遺伝子の発現が低下し、脂質蓄積の方向に変化する。CREBH と PPAR $\alpha$  は相互作用するため、直接的、間接的どちらの作用であるかを判別するのが難しい。そこで、CREBH KO マウスと PPAR $\alpha$  KO マウス、CREBH PPAR $\alpha$  ダブル KO マウスを用い、CREBH が脂肪酸酸化酵素 Cpt-1a とケトン体合成酵素 Bdh1 を直接制御することを見出している (Nakagawa *et al.*, 2016b) (図 5)。CREBH、PPAR $\alpha$  の機能低下は FGF21 の低下も示し、脂質代謝を悪化させる。さらに、血中トリグリセライドを

手介させる LPL の活性を低下させるようなアポリポタンパクの変化も生じる。これら変化が脂肪肝、血

中脂質の上昇に寄与する。一方、肝臓での炎症状況を示す炎症、マクロファージなどのマーカー遺伝子が上昇する(Nakagawa *et al.*, 2016b)。この変化は短期間の食餌負荷で肝臓の線維化も誘導することを示しており、CREBH 欠損は脂肪肝のみならず、肝炎、肝硬変を短期間で進める。

### 肝臓 CREBH 欠損は非アルコール性脂肪肝を悪化させる

CREBH は肝臓、小腸に発現するため、CREBH KO マウスでの非アルコール性脂肪肝の悪化は肝臓、小腸のどちらの臓器に起因するかはっきりしない。それを明確化するには組織特異的な CREBH 欠損マウスを作成する必要がある。当時、CRISPR/Cas9 システムでのゲノム編集が進んできていたが、マウス作成の報告は少なかった。そこで我々グループは筑波大学生命科学動物資源センター・高橋智教授、水野聖哉准教授(当時助教)との共同研究で CREBH flox マウスを CRISPR/Cas9 システムを用い作成した(Nakagawa *et al.*, 2016a)。作成には one CRISPR/Cas9 システムを用い、1 回の DNA インジェクションで LoxP 配列を 2 ヶ所に挿入させる戦略を試みた。実際に CREBH flox マウスは作成できたが、得られたマウスは 1 匹であり、とてもラッキーだった(Nakagawa *et al.*, 2016a)。肝臓特異的 Cre Tg マウスと交配し、肝臓特異的 CREBH KO(LKO)マウスを作成した。このマウスに非アルコール性脂肪肝を誘導するメチオニン・コリン欠損食(MCD)を負荷すると、負荷後すぐに血中 ALT、AST 値が著しく増加し、肝障害を呈する。しかしながら、肝臓における脂質の蓄積はコントロール(flox)マウスとほぼ違いはなく、脂肪蓄積に基づかない肝炎を呈する。遺伝子発現でも線維化、炎症マーカーのみ発現の著しい上昇が観察されており(Nakagawa *et al.*, 2016a)、この食餌の負荷では CREBH LKO マウスは非アルコール性脂肪肝よりも肝炎を悪化させる。

### 小腸 CREBH はコレステロール吸収トランスポーターNPC1L1 の発現を抑制し、脂肪肝の発症を抑制する

小腸における CREBH の機能についても評価している。我々は小腸特異的 CREBH Tg マウスを作成し、高コレステロール・コール酸含有(LD)食を負荷し、コレステロールに依存した非アルコール性脂肪肝を評価している。LD 食では正常マウスでも非アルコール性脂肪肝とともに胆のう中の胆石形成も助長される。しかしながら、このマウスでは脂肪肝の発症の抑制とともに胆石形成も明らかに抑制される。このマウスでは血中コレステロールの低下、小腸組織内コレステロール量の低下、便中コレステロールの増加が観察でき、小腸からのコレステロール吸収が抑制される。小腸のコレステロール吸収はトランスポーターである NPC1L1 が律速である(Davis *et al.*, 2004)。この NPC1L1 が CREBH Tg マウスでは遺伝子発現、タンパク量が低下しており、それが原因である (Kikuchi *et al.*, 2016)。逆に CREBH KO マウスでは病態は悪化し、NPC1L1 の発現は上昇する。CREBH は直接的に NPC1L1 の発現を抑制することも明らかにしている(Kikuchi *et al.*, 2016)。

### まとめ

CREBH は脂質代謝を制御する新たな転写因子であり、脂質合成に働く SREBP とは機能だけでなく分子としても拮抗し、脂質代謝のバランスを取っている。肥満・糖尿病の発症にも大きく関連するとともに、非アルコール性脂肪肝、これら病態が重責する動脈硬化においてもその貢献は大きく、新たな生活

習慣病治療標的として注目すべき分子である。

## 文献

- Araki M, Nakagawa Y, Oishi A, Han SI, Wang Y, Kumagai K, Ohno H, Mizunoe Y, Iwasaki H, Sekiya M *et al* (2018) The Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha (PPARalpha) Agonist Pemafibrate Protects against Diet-Induced Obesity in Mice. *Int J Mol Sci* 19
- Badman MK, Pissios P, Kennedy AR, Koukos G, Flier JS, Maratos-Flier E (2007) Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPARalpha and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab* 5: 426-437
- Davis HR, Jr., Zhu LJ, Hoos LM, Tetzloff G, Maguire M, Liu J, Yao X, Iyer SP, Lam MH, Lund EG *et al* (2004) Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 279: 33586-33592
- Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, Wu J, Kharitononkov A, Flier JS, Maratos-Flier E *et al* (2012) FGF21 regulates PGC-1alpha and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes & development* 26: 271-281
- Fruchart JC (2013) Selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulators (SPPARMalpha): the next generation of peroxisome proliferator-activated receptor alpha-agonists. *Cardiovascular diabetology* 12: 82
- Goto T, Hirata M, Aoki Y, Iwase M, Takahashi H, Kim M, Li Y, Jheng HF, Nomura W, Takahashi N *et al* (2017) The hepatokine FGF21 is crucial for peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist-induced amelioration of metabolic disorders in obese mice. *J Biol Chem* 292: 9175-9190
- Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, Li Y, Goetz R, Mohammadi M, Esser V *et al* (2007) Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 5: 415-425
- Kharitononkov A, Shiyanova TL, Koester A, Ford AM, Micanovic R, Galbreath EJ, Sandusky GE, Hammond LJ, Moyers JS, Owens RA *et al* (2005) FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest* 115: 1627-1635
- Kikuchi T, Orihara K, Oikawa F, Han SI, Kuba M, Okuda K, Satoh A, Osaki Y, Takeuchi Y, Aita Y *et al* (2016) Intestinal CREBH overexpression prevents high-cholesterol diet-induced hypercholesterolemia by reducing Npc1l1 expression. *Mol Metab* 5: 1092-1102
- Kim H, Mendez R, Zheng Z, Chang L, Cai J, Zhang R, Zhang K (2014) Liver-enriched transcription factor CREBH interacts with peroxisome proliferator-activated receptor alpha to regulate metabolic hormone FGF21. *Endocrinology* 155: 769-782
- Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA, Wang J, Johansen CT, Brown JD, Plutzky J, Hegele RA, Glimcher LH, Lee AH (2011) The transcription factor cyclic AMP-responsive element-binding protein H regulates triglyceride metabolism. *Nat Med* 17: 812-815
- Nakagawa Y, Oikawa F, Mizuno S, Ohno H, Yagishita Y, Satoh A, Osaki Y, Takei K, Kikuchi T, Han SI *et al* (2016a) Hyperlipidemia and hepatitis in liver-specific CREB3L3 knockout mice generated using a one-step CRISPR/Cas9 system. *Sci Rep* 6: 27857



Nakagawa Y, Satoh A, Tezuka H, Han SI, Takei K, Iwasaki H, Yatoh S, Yahagi N, Suzuki H, Iwasaki Y *et al* (2016b) CREB3L3 controls fatty acid oxidation and ketogenesis in synergy with PPAR $\alpha$ . *Sci Rep* 6: 39182

Nakagawa Y, Satoh A, Yabe S, Furusawa M, Tokushige N, Tezuka H, Mikami M, Iwata W, Shingyouchi A, Matsuzaka T *et al* (2014) Hepatic CREB3L3 controls whole-body energy homeostasis and improves obesity and diabetes. *Endocrinology* 155: 4706-4719

Nakagawa Y, Shimano H (2018) CREBH Regulates Systemic Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci* 19

Nishimura T, Nakatake Y, Konishi M, Itoh N (2000) Identification of a novel FGF, FGF-21, preferentially expressed in the liver. *Biochim Biophys Acta* 1492: 203-206

Omori Y, Imai J, Watanabe M, Komatsu T, Suzuki Y, Kataoka K, Watanabe S, Tanigami A, Sugano S (2001) CREBH: a novel mammalian transcription factor belonging to the CREB/ATF family and functioning via the box-B element with a liver-specific expression. *Nucleic Acids Res* 29: 2154-2162

Raza-Iqbal S, Tanaka T, Anai M, Inagaki T, Matsumura Y, Ikeda K, Taguchi A, Gonzalez FJ, Sakai J, Kodama T (2015) Transcriptome Analysis of K-877 (a Novel Selective PPAR $\alpha$  Modulator (SPPAR $\alpha$ ))-Regulated Genes in Primary Human Hepatocytes and the Mouse Liver. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 22: 754-772

Satoh A, Han SI, Araki M, Nakagawa Y, Ohno H, Mizunoe Y, Kumagai K, Murayama Y, Osaki Y, Iwasaki H *et al* (2020) CREBH Improves Diet-Induced Obesity, Insulin Resistance, and Metabolic Disturbances by FGF21-Dependent and FGF21-Independent Mechanisms. *iScience* 23: 100930

Takei K, Han SI, Murayama Y, Satoh A, Oikawa F, Ohno H, Osaki Y, Matsuzaka T, Sekiya M, Iwasaki H *et al* (2017) The selective PPAR $\alpha$  modulator K-877 efficiently activates the PPAR $\alpha$  pathway and improves lipid metabolism in mice. *J Diabetes Investig*

Xu X, Park JG, So JS, Hur KY, Lee AH (2014) Transcriptional regulation of apolipoprotein A-IV by the transcription factor CREBH. *J Lipid Res* 55: 850-859

Zhang K, Shen X, Wu J, Sakaki K, Saunders T, Rutkowski DT, Back SH, Kaufman RJ (2006) Endoplasmic reticulum stress activates cleavage of CREBH to induce a systemic inflammatory response. *Cell* 124: 587-599