

生活習慣病の病態解明と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学 共同プロジェクト



平成26年度研究概要

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

北村 忠弘

群馬大学
生体調節研究所
代謝シグナル解析分野
教授

生体の代謝制御機構の分子レベルでの解明とその応用

平成26年度研究概要

視床下部特異的な遺伝子改変マウスを解析することで、視床下部におけるSirt1とFoxO1の相互関係が摂食量やエネルギー消費の制御を介して、肥満の形成に関わっていることを明らかにした。これらの研究成果は今後の肥満症に対する新しい治療法の開発につながる可能性がある。

代表的論文

1. Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti V-Y, Yokota-Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee Y-S, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M and *[Kitamura T](#). Hypothalamic Sirt1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. **Diabetologia** 57: 819-831. 2014.
2. Susanti V-Y, *[Sasaki T](#), Yokota-Hashimoto H, Matsui S, Lee Y-S, Kikuchi O, Shimpuku M, Kim H-J, Kobayashi M and *[Kitamura T](#). Sirt1 reverses the obesity by insulin-resistant constitutively-nuclear FoxO1 in POMC neurons of male mice. **Obesity** 10: 2115-2119. 2014.

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

畑田 出穂

群馬大学
生体調節研究所
ゲノム科学リソース分野
教授

エピゲノムゲノム解析による生活習慣病関連遺伝子の探索

平成26年度研究概要

C57BL/6 (B6)マウスは食事誘導性肥満になりやすいが、PWKマウスはなりにくい。これらのマウスを交互に交配してF1を解析した結果、食事誘導性肥満は父性遺伝する。このことはエピジェネティック機構の関与を示唆するが、白色脂肪における発現プロファイルを次世代シーケンサで解析した結果、炎症に関係した遺伝子の発現変化が父性遺伝子していることがわかった。

代表的論文

1. Horii T, Yamamoto M, Morita S, Kimura M, Nagao Y, Hatada I. p53 Suppresses Tetraploid Development in Mice. *Scientific Reports*, 5:8907, 2015.
2. Ehara T, Kamei Y, Yuan X, Takahashi M, Kanai S, Tamura E, Tsujimoto K, Tamiya T, Nakagawa Y, Shimano H, Takai-Igarashi T, Hatada I, Suganami T, Hashimoto K, Ogawa Y. Ligand-Activated PPAR α -Dependent DNA Demethylation Regulates the Fatty Acid β -Oxidation Genes in the Postnatal Liver. *Diabetes*, 64:775-784, 2015

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

泉 哲郎

群馬大学
生体調節研究所
遺伝生化学分野
教授

破骨細胞におけるRab27a機能の解明

平成26年度研究概要

破骨細胞の分化過程においてRab27a発現が上昇することを見出し、破骨細胞におけるRab27aの機能をRab27a遺伝子自然変異マウスを用いて解析した。その結果、Rab27aは種々の受容体の細胞膜表面への輸送に関与し、その機能が障害されると、細胞が多核・巨大化し、骨吸収能が減弱することを示した。

代表的論文

1. Shimada-Sugawara M, Sakai E, Okamoto K, Fukuda M, Izumi T, Yoshida N, and *Tsukuba T. Rab27A regulates transport of cell surface receptors modulating multinucleation and lysosome-related organelles in osteoclasts. *Sci. Rep.* 5: 9620. 2015.

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

岡島 史和

群馬大学
生体調節研究所
シグナル伝達分野
教授

リゾ脂質性受容体と炎症性疾患

平成26年度研究概要

受容体ファミリーに属するプロトン感知性欠損マウスを用いて解析している。感染、虚血等で変化が予想される細胞外pH低下がミクログリアにおいてプロトン感知性TDAG8を介して炎症性サイトカイン産生を抑制する機構を明らかにした。今後、TDAG8は感染、虚血などによる脳障害治療の新しい標的になることが期待される。

代表的論文

1. Jin Y, *Sato K, Tobo A, Mogi C, Tobo M, Murata N, Ishii S, Im DS, and *Okajima F. Inhibition of interleukin-1b production by extracellular acidification through the TDAG8/cAMP pathway in mouse microglia. **J Neurochem** 129:683-695. 2014.

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

小島 至

群馬大学
生体調節研究所
細胞調節分野
教授

糖尿病、肥満などの病態に関するシグナル分子の動態解析

平成26年度研究概要

膵β細胞の甘味受容体の機能と、そのインスリン分泌調節における意義について検討を行った。その結果、この受容体がβ細胞の細胞膜表面でグルコースを認識するグルコース感知受容体として機能していること、その活性化により素早い細胞内シグナルの産生が起こることを明らかにした。脂肪細胞に発現する甘味受容体は、脂肪細胞分化を負に調節しているだけでなく、成熟脂肪細胞でも作用を発揮することを明らかにした。

代表的論文

1. Kojima I, Nakagawa Y, Ohtsu Y, Hamano K, Medina J, Nagasawa M. Return of the glucoreceptor: Glucose activates the glucose-sensing receptor T1R3 and facilitates metabolism in pancreatic b-cells. **J Diabetes Invest** (in press)
2. Ma J, Nakagawa Y, **Kojima I**, Shibata H. (2014) Prolonged insulin stimulation downregulates GLUT4 through oxidative stress-mediated retromer inhibition by a protein kinase CK2-dependent mechanism in 3T3-L1 adipocytes. **J Biol Chem** 289:133-142, 2014.

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

佐藤 健

群馬大学
生体調節研究所
細胞構造分野
教授

疾患動物モデルにおける代謝・分泌・発生の分子メカニズムの解析

平成26年度研究概要

まず線虫を用いて腸管形成に関与する因子を探索し、感覚性ニューロパチーの原因遺伝子であるシャペロニンCCTを同定した。CCT欠損線虫では筋細胞等においてもアクチンの凝集体形成が観察され、運動能の低下もみられた。一方、網膜色素変性症およびChracort-Marie-Tooth diseaseの原因タンパク質を小胞体に蓄積させる分子としてゴルジ体タンパク質Rer1およびカルネキシンを同定した。

代表的論文

1. Saegusa K, Sato M, Sato K, Nakajima-Shimada J, Harada A*, **Sato K***. Caenorhabditis elegans chaperonin CCT/TRiC is required for actin and tubulin biogenesis and microvillus formation in intestinal epithelial cells. **Molecular Biology of the Cell** 2014;25(20):3095-3104.
2. Yamasaki A, Hara T, Maejima I, Sato M, **Sato K***. Rer1p regulates the ER retention of immature rhodopsin and modulates its intracellular trafficking. **Scientific Reports** 2014;4:5973.
3. Hara T, Hashimoto Y, Akuzawa T, Hirai R, Kobayashi H, **Sato K***. Rer1 and calnexin regulate endoplasmic reticulum retention of a peripheral myelin protein 22 mutant that causes type 1A Charcot-Marie-Tooth disease. **Scientific Reports** 2014;4:6992.

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

佐藤 隆史

群馬大学
生体調節研究所
核内情報制御分野
准教授

栄養代謝ならびに疾患病態を制御する核内エピゲノム因子の探索と機能解析

平成26年度研究概要

生活習慣病を規定する栄養代謝や炎症は、様々な種の細胞の機能調節破綻により引き起こされる。我々はこれらの制御に関わるエピゲノム制御機構に着目し、以下に記すような新規核内因子の単離や機能解析を中心に研究を行っている。

1. アンドロゲン受容体KOマウスの代謝異常メカニズムの解析
2. 小腸上皮の栄養吸収制御メカニズム解明のための細胞機能制御因子の探索と解析
3. 慢性炎症系を用いたアンドロゲンによる遺伝子発現制御機構の解析
4. 血管内皮炎症病態を司る新規エピゲノム制御因子の機能解析
5. 炎症終熄期の免疫細胞機能スイッチングを司る新規エピゲノム因子の解析

代表的論文

1. Sato T, Matsumoto T, Yamada T, Watanabe T, Kawano H, Kato S. Late onset of obesity in male androgen receptor-deficient (AR KO) mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 300, 167-171 (2003)
2. Sato T, Mushiaki S, Kato Y, Sato K, Sato M, Takeda N, Ozono K, Miki K, Kubo Y, Tsuji A, Harada R and Harada A. The Rab8 GTPase regulates apical protein localization in intestinal cells. *Nature*. 448,366-9 (2007)
3. Sato T, Iwano T, Kunii M, Matsuda S, Mizuguchi R, Jung Y, Hagiwara H, Yoshihara Y, Yuzaki M, Harada R, Harada A. Rab8a and Rab8b are essential for several apical transport pathways but insufficient for ciliogenesis. *J Cell Sci*. 127, 422-431 (2014)
4. Morooka N, Nagata S, Shirai K, Kiguchi K, Nagasawa H. Nagata S. A hemolymph major anionic peptide, HemaP, motivates feeding behavior in the sweetpotato hornworm, *Agrius convolvuli*. *FEBS Journal* 279 168-179 (2012)
5. Nagata S, Morooka N, Asaoka K, Nagasawa H. Identification of a Novel Hemolymph Peptide That Modulates Silkworm Feeding Motivation. *J. Biol. Chem.* 286, 7161-7170. (2011)

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

徳永 文稔

群馬大学
生体調節研究所
分子細胞制御分野
教授

炎症応答の分子シグナル機構解析

平成26年度研究概要

炎症・免疫制御に重要なNF- κ B経路では、K63ユビキチン鎖と直鎖状ユビキチン鎖が活性化の足場として機能する。今回、これらのユビキチン鎖を特異的に分解する脱ユビキチン化酵素(CYLD)の分子構造と機能相関を解明した。CYLDの遺伝子変異は、円柱腫や毛包上皮腫を引き起こすことから新規抗癌剤デザインへの応用が期待される。

代表的論文

1. Sato Y, Goto E, Shibata Y, Kubota Y, Yamagata A, Goto-Ito S, Kubota K, Inoue J, Takekawa M, Tokunaga F and *Fukai S. Structures of CYLD USP with Met1- or Lys63-linked diubiquitin reveal mechanisms for dual specificity. **Nat. Struct. Mol. Biol.** 22: 222-229, 2015.
2. Kato M, *Shimizu A, Yokoyama Y, Kaira K, Shimomura Y, Ishida-Yamamoto A, Kamei K, Tokunaga F, and Ishikawa O. A novel autosomal recessive mutation of DSG4 causes monilethrix through the ER stress response. **J. Invest. Dermatol.** 135: 1253-1260, 2015.

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

山下 孝之

群馬大学
生体調節研究所
遺伝子情報分野
教授

生活習慣病におけるDNA・蛋白損傷ストレス応答機構の役割

平成26年度研究概要

ゲノムDNAは環境要因や代謝産物だけでなく、複製開始の制御異常によって損傷を生じ、これらは発がんや細胞老化に重要な役割を果たしている。私たちは、複製制御因子や発がん遺伝子の発現異常によるDNA再複製に、Rad18ユビキチン・リガーゼによるPCNAモノユビキチン化を介するYファミリー・ポリメラーゼの動員が重要な役割を果たすことを見いだした。この知見は、発がんや変性疾患の病態解明や治療開発に貢献することが期待される。

代表的論文

1. Sekimoto T, Oda T, Kurashima K, Hanaoka F, *Yamashita T. Both high-fidelity replicative and low-fidelity Y-family polymerases are involved in DNA rereplication. **Mol. Cell. Biol.** 35: 699-715, 2015

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

荒川 浩一

群馬大学大学院
医学系研究科
小児科学分野
教授

小児免疫疾患・生活習慣病におけるゲノム・エピゲノム解析による病因・病態の解明

平成26年度研究概要

甘味受容体は舌で甘味を感知するだけでなく、様々な臓器で発現しホルモンの分泌にも関与している。我々はGLP-1分泌細胞に発現する甘味受容体の機能と、そのGLP-1分泌調節における意義について検討を行った。その結果、構造を異にするリガンドはそれぞれ異なるパターンの細胞内シグナルを産生し、GLP-1分泌刺激の大きさも異なることを明らかにした。さらに、甘味受容体は標的細胞ごとに異なるシグナル伝達系をもつことを明らかにした。

代表的論文

1. Ohtsu Y, Nakagawa Y, Nagasawa M, Takeda S, Arakawa H, Kojima I. Diverse signaling systems activated by the sweet taste receptor in human GLP-1-secreting cells. *Mol Cell Endocrinol.* 25;394(1-2):70-9, 2014 doi: 10.1016/j.mce.2014.07.004.
2. Kojima I1, Nakagawa Y1, Ohtsu Y1, Medina A1, Nagasawa M1. Sweet Taste-Sensing Receptors Expressed in Pancreatic β -Cells: Sweet Molecules Act as Biased Agonists. *Endocrinol Metab (Seoul).* 29(1):12-9, 2014 doi: 10.3803/EnM.2014.29.1.12.

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

和泉 孝志

群馬大学大学院
医学系研究科
生化学分野
教授

リン脂質代謝と生理活性脂質の生活習慣病における役割の解明

平成26年度研究概要

GP-PDEはグリセロホスホジエステルを加水分解する酵素であり、哺乳類には7種類(GDE1-7)が報告されているが、その機能は不明であった。精製マウスGDE4はlysoPAF及びlysoPCに対して高い活性を示した。GDE7はlysoPCに対する活性が最も高かった。GDE4は小腸上皮、大腸、脳に発現が認められ、GDE7は胃、腎臓に発現が認められた。

代表的論文

1. Ohshima N, Kudo T, Yamashita Y, Mariggio S, Araki M, Honda A, Nagano T, Isaji C, Kato N, Corda D, Izumi T, Yanaka N. *J. Biol. Chem.* 290: 4260-4271. 2015

倉林 正彦

群馬大学大学院
医学系研究科
臓器病態内科学分野
教授

動脈硬化とCOPDの成因解明と新規治療法の開発

平成26年度研究概要

脂肪酸結合蛋白FABP4の欠損マウスの表現型として熱産生低下と寒冷不耐容がある。その分子メカニズムとして骨格筋での脂肪酸の利用障害と褐色細胞でのエネルギー貯蔵不足があることを明らかにした(文献1)。また、慢性閉塞性肺疾患COPDのマウスモデルを用いて、骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネート製剤をエアゾルとして吸入させることによって肺胞構造の破壊が抑制され、その機序としてMIマクロファージのアポトーシス誘導作用が重要であることを明らかにした(文献2)。

代表的論文

1. Syamsunarno MR, *Iso T, Yamaguchi A, Hanaoka H, Putri M, Obokata M, Sunaga H, Koitabashi N, Matsui H, Maeda K, Endo K, Tsushima Y, Yokoyama T, Kurabayashi M.

Fatty acid binding protein 4 and 5 play a crucial role in thermogenesis under the conditions of fasting and cold stress.

PLoS One. 2014 Mar 6;9(6):e90825.

2. Ueno M, Maeno T, Nishimura S, Ogata F, Masubuchi H, Hara K, Yamaguchi K, Aoki F, Suga T, Nagai R, *Kurabayashi M.

Alendronate inhalation ameliorates elastase-induced pulmonary emphysema in mice by induction of apoptosis of alveolar macrophages.

Nat Commun. 2015 Mar 10;6:6332

対馬 義人

群馬大学大学院
医学系研究科
放射線診断核医学分野
教授

MRIによる微小脳出血及び皮質微小梗塞検出

平成26年度研究概要

DIRシーケンスを応用したWAIRの開発を前年度に引き続き行ってきた。シーケンスの最適化において磁場強度の影響が無視できないこと、そのほかシーケンスの細部についてさらに最適化を進め、一部は群馬県立健康科学大の協力を得た。研究成果は日本核磁気共鳴医学会総会、日本放射線技術学会総会学術大会にて報告している。臨床例では梗塞病変のみならず、変性疾患とくも膜下出血の描出に優れる様子が観察されている。

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

村上 正巳

群馬大学大学院
医学系研究科
臨床検査医学分野
教授

臨床検体およびモデルマウスを用いた生活習慣病のバイオマーカーの分析と遺伝子解析

平成26年度研究概要

甲状腺ホルモンを不活化する3型甲状腺ホルモン脱ヨード酵素(D3)が培養 β 細胞であるMIN6細胞に発現し、GLP-1受容体を介して刺激され、インスリン分泌の増強に関与していることを明らかにした。DPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬の新たな作用機構の解明に資するものと考えられる。また、TSH受容体のR450H変異が本邦で高頻度に認められ、TSH不応症の病態に関与していることを明らかにした。

代表的論文

1. Akiyama S, Ogiwara T, Aoki T, Tsunekawa K, Araki O, Murakami M. Glucagon-like peptide-1 stimulates type 3 iodothyronine deiodinase expression in a mouse isulinoma cell line. **Life Sci** 115:22-28, 2014
2. Tsunekawa K, Yanagawa Y, Aoki T, Morimura T, Araki O, Kimura T, Ogiwara T, Kotajima N, Yanagawa M, Murakami M. Frequency and clinical implication of the R450H mutation in the thyrotropin receptor gene in the Japanese population detected by Smart Amplification Process 2. **Biomed Res Int** 2014:964635, 2014

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

山田 正信

群馬大学大学院
医学系研究科
病態制御内科学分野
教授

ゲノム・エピゲノム異常による生活習慣病発症機構の解明

平成26年度研究概要

肥満は白色脂肪細胞の数の増加と細胞の肥大が見られ、その分化にPPAR γ が重要な役割を果たしている。私たちは、PPAR γ の転写共役因子としてHELZ2を同定し、さらに結合蛋白としてTHRAP3を同定した。HELZ2とTHRAP3、PPAR γ はPPAR γ 標的遺伝子であるFABP4/aP2のPPAR応答領域にリガンド依存性にリクルートされ、さらにTHRAP3を抑制すると脂肪細胞分化マーカーの発現が抑制された。以上よりHELZ2とTHRAP3が肥満の新たな分子標的となる可能性が示された。

代表的論文

1. Katano-Toki A, Satoh T, Tomaru T, Yoshino S, Ishizuka T, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Tsuchiya T, Saito T, Shimizu H, Hashimoto K, Okada S, Yamada M, Mori M. THRAP3 interacts with HELZ2 and plays a novel role in adipocyte differentiation. **Mol Endocrinol**. 2013 27:769-780.
2. Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T, Hashimoto K, Negishi M, Shimomura Y, Kobayashi I, Andou Y, Mori M. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study. **J Clin Endocrinol Metab**. 2013 98:3280-3287.

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

土橋 邦生

群馬大学大学院
保健学研究科
リハビリテーション学講座
教授

細胞内グルタチオンレドックスによるTh1/Th2バランスの制御のメカニズム

平成26年度研究概要

間質性肺炎患者では、酸化ストレスの程度と肺組織中のROCK-II levelの上昇が一致することを明らかとし、論文1が公表された。生活習慣による疾患の最たるものである職業性アレルギー疾患診療ガイドラインが、日本で初めて刊行され、その英語版(論文2)も公表された。(194字) 珪素吸入モデルマウスにおいて、大気マイクロPIXEによる肺組織の元素分析と免疫染色などより、吸入珪素に体内の鉄が沈着し、アポトーシスの誘導とオートファジーの機能障害が誘導され、肉芽組織の形成が促されることを示唆する知見を得て、論文3に公表した。

代表的論文

1. Shimizu Y, Dobashi K, Sano T, Yamada M. ROCK activation in lung of idiopathic pulmonary fibrosis with oxidative stress. Int J Immunopathol Pharmacol. 2014 Jan-Mar;27(1):37-44.
2. **Dobashi** K, Akiyama K, Usami A, Yokozeki H, Ikezawa Z, Tsurikisawa N, Nakamura Y, Sato K, Okumura J; Committee for Japanese Guideline for Diagnosis and Management of Occupational Allergic Diseases; Japanese Society of Allergology. Japanese Guideline for Occupational Allergic Diseases 2014. Allergol Int. 2014; 63(3):421-42.
3. Shimizu Y, **Dobashi** K, Nagase H, Ohta K, Sano T, Matsuzaki S, Ishii Y, Satoh T, Koka M, Yokoyama A, Ohkubo T, Ishii Y, Kamiya T. Co-localization of iron binding on silica with p62/sequestosome1 (SQSTM1) in lung granulomas of mice with acute silicosis. J Clin Biochem Nutr. 2015; 56(1):74-83

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

横山 知行

群馬大学大学院
保健学研究科
生体情報検査科学講座
教授

モデル動物を用いた肥満による心不全および動脈硬化の解析

平成26年度研究概要

Elovl6と動脈硬化との関係をElovl6欠損マウスと血管平滑筋細胞を用いて解析した。マウスの大動脈にバルーン障害を施すと新生内膜の増殖による動脈硬化が発生するが、Elovl6欠損マウスではこの内膜新生が著明に抑制された。また、Elovl6の発現を抑制すると血管平滑筋増殖が抑制され、その機序として、Elovl6による脂肪酸分画の変化とAMPK-p53-p21系の抑制が重要であることが明らかになった。

代表的論文

1. CD36 is indispensable for thermogenesis under conditions of fasting and cold stress. Putri, M.Syamsunarno, M. R.Iso, T.Yamaguchi, A.Hanaoka, H.Sunaga, H.Koitabashi, N.Matsui, H.Yamazaki, C.Kameo, S.Tsushima, Y.Yokoyama, T.Koyama, H.Abumrad, N. A.Kurabayashi, M.Biochem Biophys Res Commun 2015;457(4);520-525

井上 裕介

群馬大学大学院
理工学研究院
分子科学部門
准教授

核内受容体による代謝制御機構の解明

平成26年度研究概要

肝臓特異的HNF4 α 欠損マウスにおける網羅的な遺伝子発現解析により、HNF4 γ の発現増加が認められた。新規の高発現ベクターを用いることにより、HNF4 γ はHNF4 α と同様な認識部位に結合し、標的遺伝子を転写活性化することが明らかになった。以上より、HNF4 γ はHNF4 α を相補する機能を有し、肝疾患の治療法に有意義であることが示唆された。

代表的論文

1. Sakaguchi M, Watanabe M, Kinoshita R, Kaku H, Ueki H, Futami J, Murata H, Inoue Y, Li SA, Huang P, Putranto EW, Ruma IM, Nasu Y, Kumon H, and Huh NH. Dramatic increase in expression of a transgene by insertion of promoters downstream of the cargo gene. **Mol. Biotechnol.** 56: 621-630. 2014

武田 茂樹

群馬大学大学院
理工学研究院
分子科学部門
教授

GPCRを対象としたインスリン分泌促進物質の開発

平成26年度研究概要

前年度に見出した微生物培養液中の活性画分を元に、新規のインスリン分泌促進化合物、GLP-1分泌促進化合物を同定し、アルカロイド、ペプチド、脂質の3つの化合物について特許出願した。また、前年度同定したTGR5の新規アゴニスト化合物について、核内受容体への効果を検討した。その結果、TGR5新規アゴニスト化合物の1つは核内受容体には活性をもたずTGR5に特異的であることがわかった。しかしながら、TGR5新規アゴニスト化合物はいずれも溶解性に問題があり今後新薬開発に繋げていくには改良が必要であることが明らかになった。さらにGPCRの分子モデルからのコンピューターによる分子設計やヴァーチャルスクリーニングの計算システムを整備し、GPCRの下流の細胞内シグナル伝達解析のためにBRET測定の実験系の準備を開始した。

代表的論文

1. Y. Ohtsu, Y. Nakagawa, M. Nagasawa, S. Takeda, H. Arakawa, I. Kojima, Diverse signaling systems activated by the sweet taste receptor in human GLP-1-secreting cells. *Mol Cell Endocrinol.*, 394, 70-79 (2014).
2. N. Tsukamoto, Y. Kanazawa, Y. Shimamori, K. Yoshida, S. Takeda, Identification of a morphogenetic intermediate of the bacteriophage Mu baseplate, *Advanced in Microbiology*, 4, 1155-1163 (2014).
3. Y. Nikaido, Y. Koyama, Y. Yoshikawa, T. Furuya, S. Takeda, Mutation analysis and molecular modeling for the investigation of ligand binding modes of GPR84, *J. Biochem. (Tokyo)*, in press.

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

佐々木 雄彦

秋田大学大学院
医学系研究科
微生物学講座
教授

イノシトールリン脂質代謝異常症

平成26年度研究概要

クラスⅢホスファチジルイノシトール3キナーゼ(PIK3C3)の遺伝子改変マウスを用いた解析により、PIK3C3が、心筋の筋原線維の構成タンパク質の恒常性維持に重要であることを見出した。このPIK3C3の機能が破綻すると、マウスは心不全により死亡する。さらに、ある種のヒト心筋症においては、PIK3C3タンパク質が顕著に低下していることを見出した。これらの結果はPIK3C3の機能不全が心筋症につながることを示すもので、今後の心筋症に対する新しい治療法の開発につながる可能性がある。

代表的論文

1. Chew CL, Lunardi A, Gulluni F, Ruan DT, Chen M, Salmena L, Nishino M, Papa A, Ng C, Fung J, Clohessy JG, Sasaki J, Sasaki T, Bronson RT, Hirsch E, Pandolfi PP: In vivo role of INPP4B in tumor and metastasis suppression through regulation of PI3K/AKT signaling at endosomes. **Cancer Discovery**. in press, 2015
2. Kofuji S, Kimura H, Nakanishi H, Nanjo H, Takasuga S, Liu H, Eguchi S, Nakamura R, Itoh R, Ueno N, Asanuma K, Huang M, Koizumi A, Habuchi T, Yamazaki M, Suzuki A, Sasaki J, Sasaki T.: INPP4B is a PtdIns(3,4,5)P3 phosphatase that can act as a tumor suppressor. **Cancer Discovery**. in press, 2015

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

山崎 正和

秋田大学大学院
医学系研究科
細胞生物学講座
准教授

モデル生物を用いたRNAiスクリーニング

平成26年度研究概要

これまでに我々は、既知のPCP制御グループ(コアグループとDsグループ)のいずれにも属さない新規制御グループの存在を見出し、その構成分子を多数同定している。これらの新規分子群のショウジョウバエ変異体、強制発現系統、および抗体を作製し、機能解析(細胞内局在や他のPCP分子との遺伝学的相互作用など)を行った。また、この研究と並行して、組織毎でPCPの方向が異なる機構を明らかにした(Ayukawa et al. Cell Reports 2014)。これらの研究を通して、PCPが関与する種々の生命現象や疾患の理解が進むであろう。

代表的論文

1. Mummery-Widmer JL, *Yamazaki M (co-first author), Stoeger T, Novatchkova M, Chen D, Dietzl G, Dickson BJ and Knoblich JA: Genome-wide analysis of Notch signalling in *Drosophila* by transgenic RNAi. **Nature** 458, 987-992 (2009)
2. Ayukawa T, Akiyama M, Mummery-Widmer JL, Stoeger T, Sasaki J, Knoblich JA, Senoo H, Sasaki T and *Yamazaki M: Dachshous-dependent asymmetric localization of Spiny-legs determines planar cell polarity orientation in *Drosophila*. **Cell Reports** 8, 610-621 (2014)

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

山田 祐一郎

秋田大学大学院
医学系研究科
内分泌・代謝・老年内科学講座
教授

インクレチンシグナルと生活習慣病

平成26年度研究概要

消化管から発信されるインクレチンシグナルと生活習慣病の関わりを研究してきた。26年度は、DPP-4阻害薬と α グルコシダーゼ阻害薬を併用することで、GIPシグナル抑制・GLP-1シグナル活性化ならびに体重の減少に繋がることをDiabet Res Clin Pract誌に報告し、基礎研究の成果を臨床に応用できることを示した。

代表的論文

1. Mikada A, Narita T, Yokoyama H, Yamashita R, Horikawa Y, Tsukiyama K, Yamada Y Effects of miglitol, sitagliptin, and initial combination therapy with both on plasma incretins' responses to a mixed meal and visceral fat in over-weight Diabetes Res Clin Pract 106:538-547. 2014.

生活習慣病の病態解明
と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・
名古屋大学
共同プロジェクト

林 良敬

名古屋大学
環境医学研究所
発生遺伝分野
准教授

プログルカゴン由来ペプチドと代謝制御異常

平成26年度研究概要

グルカゴン遺伝子欠損マウスが寒冷曝露に対する耐性が低いことを発見し、その原因として、熱産生に関与する遺伝子の発現が褐色脂肪組織において低下していることを明らかとした。熱産生によるエネルギー消費に内在性のグルカゴンが関わっていることが初めて明らかとなった。

代表的論文

1. Kinoshita K, Ozaki N, Takagi Y, Murata Y, Oshida Y, Hayashi Y: Glucagon is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue. **Endocrinology**, 155(9): 3484-3492, 2014.