

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 24年 5月 16日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 東京医科歯科大学難治疾患研究所  
職名 准教授  
研究代表者 亀井 康富  
勤務先所在地 〒 113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

電話番号 03-5803-4932  
ファックス番号 03-5803-4932  
Eメール kamei.mmm@mri.tmd.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 10011 )

1. 研究プロジェクト 名と共同研究 課題名	プロジェクト名:代謝シグナル機能研究プロジェクト 共同研究課題名:骨格筋における転写調節因子 FOXO1 の標的遺伝子の同定と医学応用			
2. 共同研究目的	骨格筋委縮を促進することが知られている転写調節因子 FOXO1 に関する複数の遺伝子操作マウスを組み合わせて、骨格筋における FOXO1 の新しい標的遺伝子を同定し、骨格筋委縮における病態生理的意義と新しい創薬ターゲットとしての可能性を検証する。			
3. 共同研究期間	平成 23 年 4 月 1 日 ~ 平成 24 年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	年齢	所属部局等	職名等	役割分担
(研究代表者) 亀井 康富	45	東京医科歯科大学 難治疾患研究所	准教授	研究の総括・立案、FOXO1 遺伝子改変マウスを用いた検討
(分担研究者) 小川 佳宏	49	同上	教授	FOXO1 と相互作用する因子に関する解析
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	代謝シグナル 解析分野	氏名	北村 忠弘教授

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

(課題番号 10011 )

## 6. 共同研究計画

骨格筋は人体で最大の組織であり、エネルギー代謝や糖取り込み、運動において重要な役割を果たす。我々は既に、骨格筋において FOXO1 を過剰発現するトランスジェニックマウス(FOXO1 マウス)と優位抑制型 FOXO1 を過剰発現するトランスジェニックマウス(DN-FOXO1 マウス)を用いて、骨格筋委縮における FOXO1 の病態生理的意義を明らかにした。一方、生体調節研究所の北村教授らは既に、骨格筋特異的 FOXO1 欠損マウス (Myog-Foxo1 マウス)を用いて、骨格筋分化における FOXO1 の機能的意義を報告している(J. Clin. Invest. 117:2477-2485, 2007)。本共同研究では、昨年度に引き続き、これらの遺伝子操作マウスを用いて、栄養障害や廃用性により誘導される骨格筋の萎縮や代謝変化における FOXO1 の新しい標的遺伝子を網羅的に解析し、骨格筋委縮における病態生理的意義と新しい創薬ターゲットとしての可能性を検証するものである。さらに、FOXO1 と相互作用する因子の細胞内での作用機序を明らかにすることを明らかにすることを目指す。特に FOXO1 と相互作用する核内受容体 RXR γ の骨格筋機能に着目する。

## 7. 共同研究の成果

骨格筋細胞内における FOXO1 による遺伝子発現調節の分子機序の手がかりを得るために、FOXO1 と相互作用する分子の探索を行ない、チロシン脱リン酸化酵素 X を同定した。チロシン脱リン酸化酵素 X は細胞質および核に存在することが知られ、筋神経損傷による筋萎縮のモデルである骨格筋の除神経によりその遺伝子発現が顕著に増加した。チロシン脱リン酸化酵素 X を骨格筋で過剰発現する遺伝子改変マウスを作成したところ、野生型コントロールに比べて骨格筋量の減少が認められた。今後、その分子機序について検討する。

FOXO1 の標的遺伝子として、筋萎縮時に FOXO1 と同様の遺伝子発現パターンを示すリソームタンパク分解酵素カテプシン L 遺伝子をこれまでに同定した。カテプシン L はエンドサイトーシスやオートファジーによって、リソームに運ばれたタンパク質の分解を担う重要な酵素であると考えられている。FOXO1/カテプシン L 経路は、絶食によって骨格筋で誘導される代謝変化や萎縮に重要な役割を担っていることが示唆される。リソームタンパク分解に引き続いて生じる反応として、FOXO1 が絶食時のアミノ酸代謝に関与する可能性について検討を行っている。

核内受容体 Retinoid X Receptors(RXR)のサブタイプの一つであるRXR γ は骨格筋に高発現するが、全身の糖・脂質代謝における骨格筋RXR γ の意義は不明である。我々は、FOXO1によりRXR γ の活性が抑制されることをこれまでに示した。本研究では、グルコースクランプ法を含む検討において、骨格筋特異的RXR γ 過剰発現マウスでは肥満により誘導される脂肪肝と肝臓におけるインスリン感受性の改善が認められた。RXR γ により、骨格筋における糖取り込みの増加が全身の糖代謝を改善すると考えられ、肥満により誘導される糖代謝障害において骨格筋RXR γ の創薬ターゲットとしての可能性が示唆された(PLoS ONE 6: e20467, 2011)。

## 8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

### 研究論文

1. Y. Yamazaki, Y. Kamei, S. Sugita, F. Akaike, S. Kanai, S. Miura, Y. Hirata, B.R. Troen, T. Kitamura, I. Nishino, T. Suganami, O. Ezaki, and Y. Ogawa. The cathepsin L gene is a direct target of FOXO1 in the skeletal muscle. *Biochem. J.* 427: 171-178, 2010.
2. S. Sugita, Y. Kamei, Y. Ogawa, et al. Metabolic analysis of transgenic mice overexpressing RXR γ in skeletal muscle: increased glucose tolerance and suppression of obesity-induced fatty liver. *PLoS ONE* 6: e20467, 2011.

### 総説

3. 亀井康富、杉田聰、服部真季、小川佳宏:「飢餓における骨格筋代謝調節」: アディポサイエンス 7(3):220-224, 2011

### 学会発表

4. 亀井康富、杉田聰、赤池史子、菅波孝祥、金井紗綾香、服部真季、眞鍋康子、藤井宣晴、三浦進司、江崎治、小川佳宏:「骨格筋における核内受容体 RXR γ の糖代謝促進作用」第32回日本肥満学会学術大会, 2011.9.23-24, 淡路
5. 亀井康富、小川佳宏:「骨格筋における遺伝子発現制御と肥満・生活習慣病」: 第 65 回 日本栄養・食糧学会シンポジウム, 2011.5.14, 東京