

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28年度研究概要

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28年度研究概要

NMDA受容体のCo-agonistであるD-Serineに食欲抑制作用があることをマウスモデルで明らかにした。さらに食事選択試験を行った所、D-Serineは嗜好性が高い食事に対して、より強く食欲抑制を発揮することが判明した。今後、過食による肥満の抑制、あるいは別腹のメカニズム解明にD-Serineの応用が期待される。

代表的論文

1. Sasaki T, Matsui S, Kitamura T. Control of appetite and food preference by NMDA receptor and its co-agonist D-serine. **Int J Mol Sci** 17: E1081, 2016

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

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28年度研究概要

低出生体重児の胎盤のDNAメチル化を網羅的DNAメチル化解析法で調べたところ8091遺伝子の中で7遺伝子に変化が見られた。そのうちHUS1Bをさらに詳細に調べたところプロモーター部位で低メチル化されていることがわかった。このことからHUS1Bの低メチル化と発現上昇が低出生体重児に関与することが示唆された。

代表的論文

1. Rumbajan JM, Yamaguchi Y, Nakabayashi K, Higashimoto K, Yastuki H, Nishioka K, Matsuoka K, Aoki S, Toda S, Takeda S, Seki H, Hatada I, Hata K, Soejima H, Joh K. The HUS1B promoter is hypomethylated in the placentas of low-birth-weight infants. *Gene*, 2016 Jun 1;583(2):141-6. doi: 10.1016/j.gene.2016.02.025.

泉 哲郎

群馬大学
生体調節研究所
遺伝生化学分野
教授

インスリン分泌顆粒開口放出におけるRab27aエフェクターの役割

平成28年度研究概要

インスリン分泌過程に低分子量Gタンパク質Rab27にGTP依存性に結合するエフェクター・タンパク質が重要な働きをする。本研究では、まず、Granophilinが、細胞膜にドッキングした直径350 nmのインスリン顆粒上に約180 nmのクラスターを形成し、その膜融合を制御していること（論文1）、また、Noc2が、別の低分子量Gタンパク質Rab2とも結合し、インスリン顆粒の成熟過程と開口放出過程の移行を調節していること（論文2）を示した。

代表的論文

1. Mizuno K, Fujita T, Gomi H, and Izumi T (2016). Granophilin exclusively mediates functional granule docking to the plasma membrane. *Sci. Rep.*, 6, 23909.
2. Matsunaga K, Taoka M, Isobe T, and Izumi T (2017). Rab2a and Rab27a cooperatively regulate the transition from granule maturation to exocytosis through the dual effector Noc2. *J. Cell Sci.*, 130, 541-550.

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与するシグナル分子の動態解析

平成28年度研究概要

膵β細胞に発現するグルコース感知受容体の機能と、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。この受容体はβ細胞の細胞膜表面でグルコースを認識する受容体として機能し、その活性化によりATP濃度上昇をもたらすことを明らかにした。また新たに、グルコースがβ細胞に発現するカルシウム感知受容体の機能をアロステリックな機序により制御することを明らかにした。

代表的論文

1. Li L, Ohtsu Y, Nakagawa Y, Masuda K, Kojima I. Sucralose, an activator of the glucose-sensing receptor, increases ATP by calcium-dependent and -independent mechanisms. *Endocrine J.* 63: 715-725, 2016.
2. Medina J, Nakagawa Y, Nagasawa M, Fernandez A, Sakaguchi K, Kitaguchi T, Kojima I. Positive Allosteric Modulation of the Calcium-sensing Receptor by Physiological Concentrations of Glucose. *J Biol Chem* 291: 23126-23135, 2016.
3. Katada, Y., Kajita, K., Taguchi, K., Mori, I., Yamauchi M., Ikeda, T., Kawashima, M., Asano, M., Kajita, T., Ishizuka, T., Banno, Y., Kojima, I., Chun, J., Kamata, S., Ishii, I., Morita, H. Blockade of sphingosine 1-phosphate receptor 2 signaling attenuates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and systemic glucose intolerance in mice. *Endocrinology* 157: 1839-1851, 2016.

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28年度研究概要

大阪大学原田彰宏教授との共同研究により、細胞内輸送に関わるSNAP23の膵臓特異的遺伝子欠損マウスを作製、解析したところ、このマウスでは膵臓β細胞からのインスリン分泌が促進しているが、腺房細胞からのアミラーゼの分泌は阻害されていることが明らかとなった。このことから、SNAP23はインスリン分泌には抑制的に、アミラーゼ分泌には促進的に働いていることが示唆された。このSNAP23に結合する化合物を探索したところMF286を発見した。この分子を腹腔投与すると血中インスリン濃度が上昇し、血糖値が低下することを見出した。

代表的論文

1. Kunii M, Ohara-Imaizumi M, Takahashi N, Kobayashi M, Kawakami R, Kondoh Y, Shimizu T, Simizu S, Lin B, Nunomura K, Aoyagi K, Ohno M, Ohmuraya M, Sato T, Yoshimura SI, Sato K, Harada R, Kim YJ, Osada H, Nemoto T, Kasai H, Kitamura T, Nagamatsu S, Harada A. Opposing roles for SNAP23 in secretion in exocrine and endocrine pancreatic cells. *J. Cell Biol.* 215(1):121-38. 2016.

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28年度研究概要

炎症・免疫応答に重要なNF- κ B経路の直鎖状ユビキチン化を介した制御機構の研究を中心に行い、本年度は筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子であるoptineurinが直鎖状ユビキチン鎖に選択的に結合し、NF- κ Bや細胞死を抑制していること、ALS患者ではその機能破綻するため慢性神経炎症とアポトーシスを引き起こしていることを明らかにした。今後、直鎖状ユビキチン鎖生成経路がALS治療の標的になると期待される。

代表的論文

1. Nakazawa S, Oikawa D, Ishii R, Ayaki T, Takahashi H, Takeda H, Ishitani R, Kamei K, Takeyoshi I, Kawakami H, Iwai K, Hatada I, Sawasaki T, *Ito H, *Nureki O, *Tokunaga F. Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. **Nat. Commun.** 7, 12547, 2016.
2. Omura H, Oikawa D, Nakane T, Kato M, Ishii R, Ishitani R, *Tokunaga F, *Nureki O. Structural and functional analysis of DDX41: a bispecific immune receptor for DNA and cyclic dinucleotide. **Sci. Rep.** 6, 34756, 2016.

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28年度研究概要

発がん過程においては種々の要因がDNA複製ストレスを促進し、細胞増殖を抑制する。したがって、複製ストレス軽減機構が発がんを促進するが、その詳細は不明である。私たちは、c-Mycがん遺伝子活性化が誘導する複製ストレスを、損傷乗り越えDNAポリメラーゼPol-etaとS期特異的ヌクレアーゼMUS81-EME2が協働して軽減することを見出した。今後、これらを標的とする制がん剤の開発が期待される。

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

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28年度研究概要

生後3か月以内に発症する先天性ネフローゼ症候群(CNS)は生後早期から適切な治療を要するが、遺伝学的に多様なことが示されている。我々は、代表的なCNSであるフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の症例において責任遺伝子(*NPHS1*)の新規変異を同定した¹⁾。また、多施設共同研究で、*SAMD9*遺伝子変異が新規の全身性疾患MIRAGE症候群を起こし7番染色体欠失に関与することを解明した²⁾。グルコース感知受容体によるインスリン分泌機構の解明について、学内共同研究を進めている³⁾。

代表的論文

- 1) Yoshizawa C, Kobayashi Y, Ikeuchi Y, Tashiro M, Kakegawa S, Watanabe T, Goto Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Arakawa H. **Congenital nephrotic syndrome with a novel NPHS1 mutation. *Pediatr Int.* 2016 Nov;58(11):1211-1215.**
- 2) Narumi S, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, Toyoshima K, Tanaka Y, Fukuzawa R, Miyako K, Kinjo S, Ohga S, Ihara K, Inoue H, Kinjo T, Hara T, Kohno M, Yamada S, Urano H, Kitagawa Y, Tsugawa K, Higa A, Miyawaki M, Okutani T, Kizaki Z, Hamada H, Kihara M, Shiga K, Yamaguchi T, Kenmochi M, Kitajima H, Fukami M, Shimizu A, Kudoh J, Shibata S, Okano H, Miyake N, Matsumoto N, Hasegawa T. ***SAMD9* mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7. *Nat Genet.* 2016 Jul;48(7):792-7.**
- 3) Li L, Ohtsu Y, Nakagawa Y, Masuda K, Kojima I. **Sucralose, an activator of the glucose-sensing receptor, increases ATP by calcium-dependent and -independent mechanisms. *Endocr J.* 2016 Aug 31;63(8):715-25.**

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28年度研究概要

内在性カンナビノイドである2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) の産生酵素として報告したDDHD2の基質特異性を精密に検討した。DGに対する k_{cat}/K_m 値はTGおよびPAのそれよりもはるかに高かった。また、DDHD2は、sn-2位置に多価不飽和脂肪酸を有するDG基質に対して高度に特異的であった。CHO細胞にDDHD2を発現させたところ2-AG産生が確認された。これらの結果は、DDHD2が生体内でDGリパーゼとして機能し、2-AGを産生することを示している。

代表的論文

1. Araki M, Ohshima N, Aso C, Konishi A, Obinata H, Tatei K, Izumi T. Enzymatic characterization of recombinant rat DDHD2: a soluble diacylglycerol lipase. ***J. Biochem.* 160: 269-279, 2016**

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28年度研究概要

脂肪酸結合蛋白FABP4(Fatty-acid binding protein 4)は、脂肪細胞に豊富に存在し、脂肪酸の細胞内輸送を担う蛋白である。私たちは血清FABP4が全身交感神経および/または心臓交感神経の活性化による脂肪融解を鋭敏に反映しているバイオマーカーになることを見出した。また、透析患者でST2, galectin-3が心血管リスクのバイオマーカーになることを明らかにした。

代表的論文

1. Obokata M Kurabayashi M et al. Early increase in serum fatty aci binding protein 4 levels in patients with acute myocardial infarction European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care *In Press*
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.

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28年度研究概要

昨年度より引き続きDIRシーケンスを応用したWAIRの最適化と各種中枢神経疾患への応用を模索している。シーケンスの最適化とともに簡便なシーケンス決定方法について工夫を重ねた(1-2)。臨床応用については、北米放射線学会(RSNA2016)にて教育講演として発表し ([Tsushima Y, et al. White-matter-attenuated inversion recovery \(WAIR\): a new sequence for evaluating various neurologic diseases](#))、Certificate of Meritを受賞した。

代表的論文

- (1) Hayashi N, Yarita K, Sakata K, Motegi S, Nagase H, Ujita K, Ogura A, Ogura T, Shimada T, [Tsushima Y](#). Optimization method of MRI scan parameters of a double inversion recovery sequence using a T1 map and a developed analysis algorithm. J Xray Sci Technol 2017 (in press)
- (2) Motegi S, Shimada T, Hayashi N, Nagase H, Taketomi-Takahashi A, [Tsushima Y](#). Double inversion recovery imaging of the brain: deriving the most relevant sequence through real images. Radiol Phys Technol 2017 (in press)

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28年度研究概要

リポ蛋白リパーゼ（LPL）は脂肪細胞や筋細胞で合成・分泌され、毛細血管内皮細胞表面に存在し、トリグリセライド（TG）を分解する酵素である。LPLの作用発現には血管内皮細胞アンカー蛋白であるGlycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1（GPIHBP1）が必要である。我々は、血中GPIHBP1の測定系を開発する過程で、GPIHBP1のLPLへの結合を阻害してLPLの活性を低下させる抗体の存在を解明し（文献1、2）、GPIHBP1自己抗体による高TG血症という新たな疾患概念の提唱（N Engl J Med 376:1647-1658, 2017）に至った。

代表的論文

1. Allan CM, Larsson M, Hu X, He C, Jung RS, Mapar A, Voss C, Miyashita K, Machida T, Murakami M, Nakajima K, Bensadoun A, Ploug M, Fong LG, Young SG, Beigneux AP. An LPL-specific monoclonal antibody, 88B8, that abolishes the binding of LPL to GPIHBP1. *J Lipid Res* 57:1889-1898, 2016
2. Hu X, Sleeman MW, Miyashita K, Linton MF, Allan CM, He C, Larsson M, Tu Y, Sandoval NP, Jung RS, Mapar A, Machida T, Murakami M, Nakajima K, Ploug M, Fong LG, Young SG, Beigneux AP. Monoclonal antibodies that bind to the Ly6 domain of GPIHBP1 abolish the binding of LPL. *J Lipid Res* 58:208-215, 2017

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28年度研究概要

我々は高血圧の約10%とされる原発性アルドステロン症の原因遺伝子KCNJ5変異を本邦で初めて報告したが、今回は変異陽性のアルドステロン産生腫瘍（APA）の特徴を検討した。変異陽性APAは欧米では約40%で女性に多いが、本邦では約80%と高率で性差は認めなかった。また変異陽性腫瘍ではAldosterone合成酵素CYP11B2のmRNA発現が有意に上昇し、球状層由来の特徴を示したことを報告した。

代表的論文

1. Okamura T, Nakajima Y, Katano-Toki A, Horiguchi K, Matsumoto S, Yoshino S, Yamada E, Tomaru T, Ishii S, Saito T, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Okada S, Nagaoka R, Takada D, Horiguchi J, Oyama T, Yamada M. Characteristics of Japanese aldosterone-producing adenomas with KCNJ5 mutations. *Endocr J*. 2017, 64:39-47

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28年度研究概要

吸入されたアスベストは、肺組織に沈着し肺病変を引き起こす。同時に他の部位にも移動することが知られているが、その過程や程度に関しては、よくわかっていない。今回、大気micro PIXEにて、肺門リンパ節中のアスベストの濃度を測定したところ、実に肺組織の6倍の濃度でアスベスト構成元素が検出された。大気micro PIXEは、肺以外の臓器へのアスベストの移動の機序の解析に有用であることを示した。(文献1) 好酸球性炎症に関与するGM-CSFの線維芽細胞からの放出機構の細胞内刺激伝達系に関し解析をした。その結果、TNF- α 惹起GM-CSF分泌は、p38MAPKを介するがその過程で、cAMP response element-binding protein (CREB)が、重要な役割を果たしていることが明らかとなり、喘息に新たな治療法の可能性を示唆した。(文献2)

代表的論文

1. Koga Y, Satoh T, Kaira K, Koka M, Hisada T, Hirato J, Altan B, Yatomi M, Ono A, Kamide Y, Shimizu Y, Aoki-Saito H, Tsurumaki H, Shimizu K, Mogi A, Ishizuka T, Yamada M, Dobashi K. Elemental and immunohistochemical analysis of the lungs and hilar lymph node in a patient with asbestos exposure, a pilot study. *Environ Health Prev Med.* 2016 Nov;21(6):492-500.
2. Koga Y, Hisada T, Ishizuka T, Utsugi M, Ono A, Yatomi M, Kamide Y, Aoki-Saito H, Tsurumaki H, Dobashi K, Yamada M. CREB regulates TNF- α -induced GM-CSF secretion via p38 MAPK in human lung fibroblasts. *Allergol Int.* 2016 Oct;65(4):406-413.

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28年度研究概要

Elov16欠損マウスの大腿動脈ではワイヤー傷害後の新生内膜肥厚が著明に抑制され、培養血管平滑筋細胞でのElov16発現を枯渇させると、p53, p21の発現誘導およびmTORの発現低下を介した増殖能の著明な抑制とともに、活性酸素種 (ROS) の産生増加、ストレス誘導因子Sestrin1, 2の発現増加およびAMPKの活性化が認められた。一方、Sestrin3の発現は低下していた。したがって、Elov16欠損による細胞増殖能抑制の機序として細胞内脂肪酸組成の変化によるROSの産生亢進とSestrin/AMPK経路の活性化が重要と考えられた。

代表的論文

1. Elov16-driven Fatty Acid Metabolism Regulates Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype through AMPK/KLF4 Signaling. Sunaga H, Matsui H, Anjo S, Syamsunarno MRAA, Koitabashi N, Iso T, Matsuzaka T, Shimano H, Yokoyama T, Kurabayashi M. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e004014

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28年度研究概要

核内受容体HNF4 α の肝臓における新規標的遺伝子としてmiR-194/192を同定し、miR-194/192の標的mRNAとして細胞接着、がん進展、EMT、エピゲノム制御に関与する*Alcam*, *Rap2b*, *Ereg*, *Sumo2*, *Setd5*, *Cln4b*, *Msn*を同定した。さらに、HNF4 α のノックダウンにより、miR-194/192の発現減少とこれらのmRNAの発現上昇が認められた。以上より、HNF4 α はmiR-194/192を介して肝細胞の脱分化を抑制する機能を持つことが示唆された。

代表的論文

1. Morimoto A, Kannari M, Tsuchida Y, Sasaki S, Saito C, Matsuta T, Maeda T, Akiyama M, Nakamura T, Sakaguchi M, Nameki N, Gonzalez FJ, Inoue Y. An HNF4 α -microRNA-194/192 signaling axis maintains hepatic cell function. *J. Biol. Chem.* in press. 2017.

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28年度研究概要

我々が独自に見出したTGR5に対する新規パーシャルアゴニストは、他のTGR5の低分子アゴニストとは異なり、核内胆汁酸アゴニストを活性化することはなかった。また、パーシャルアゴニストではあっても、TGR5の細胞内移行を誘発した。TGR5の変異体解析により、新規パーシャルアゴニストは内在性アゴニストである胆汁酸と同じTGR5のリガンドポケットに結合するものの、胆汁酸が相互作用する残基のうちの一部のものとは相互作用しないことが示唆され、このことがパーシャルアゴニストという性質を示す原因と考えられた。

代表的論文

1. 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)*, 157, 311-320 (2015).
2. T. Yanai, A. Kurosawa, Y. Nikaido, N. Nakajima, T. Saito, H. Osada, A. Konno, H. Hirai, S. Takeda, Identification and Molecular Docking Studies for Novel Inverse-Agonists of Super Conserved Receptor Expressed in Brain, *SREB, Genes to Cells*, in press., 21, 717-727 (2016).
3. Y. Motokawa, M. Kokubo, N. Kuwabara, K. Tatematsu, H. Sezutsu, H. Takahashi, K. Sakakura, K. Chikamatsu, S. Takeda, Production of the MAGE-A4 protein using transgenic silkworms and induction of MAGE-A4-specific immune responses. *Exp. Ther. Med.* in press

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28年度研究概要

筋細胞特異的クラスⅢホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PIK3C3) の遺伝子欠損マウスを用いた解析により、PIK3C3が筋原線維の恒常性維持に重要であることを見出した。このマウスは肥大型心筋症と筋原線維性ミオパチーの特徴をもつ心筋症を自然発症し突然死した。また、PIK3C3発現低下を伴うヒト肥大型心筋症組織ではタンパク質凝集体の蓄積が認められ、肥大型心筋症と筋原線維性ミオパチーにまたがる心筋症の新たな病型が見出された。

代表的論文

1. Kimura H, Eguchi S, Sasaki J, Kuba K, Nakanishi H, Takasuga S, Yamazaki M, Goto A, Watanabe H, Itoh H, Imai Y, Suzuki A, Mizushima N, Sasaki T: Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy. *JCI Insight* 2, e89462, 2017

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28年度研究概要

これまでに我々は、既知のPCP制御グループとは異なる機能を有する新規PCP制御グループ (Jitterbug (Jbug) 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。本年度は、引き続きJbugグループ因子群の機能解析を行うとともに、外力とJbugグループとの関連性に着目して解析を行った。その結果、Jbugグループが外力に対する組織頑強性の発現に重要であることが示唆された (投稿準備中)。

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28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。インクレチンは膵外でも多彩な作用をしめすが、28年度は糖尿病腎症モデルを用いて、インクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬がGLP-1シグナルを活性化するのみならず、GLP-1非依存的な機序で糖尿病腎症を改善すること、非依存的な機序にはSDF-1の活性化が関与することを示し、Kidney Int誌に報告した。

代表的論文

1. Takashima S, Fujita H, Morii T, Fujishima H, Shimizu T, Sato T, Morii T, Tsukiyama K, Narita T, Takahashi T, Drucker DJ, Seino Y, Yamada Y, Stromal cell-derived factor-1 is upregulated by dipeptidyl peptidase-4 inhibition and has protective roles in progressive diabetic nephropathy. **Kidney Int** 90(4):783-796, 2016.

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28年度研究概要

グルカゴン遺伝子欠損マウス（グルカゴン遺伝子-GFPノックインマウスのホモ接合体）がグルカゴンを完全に欠損していても、ストレプトゾトシン投与により糖尿病を発症することを報告した。さらに同モデルにおいて、DPP-4阻害薬がGIP作用の増強により、主にインスリン分泌の促進を介して耐糖能を改善することを明らかとした。

代表的論文

1. Iida A, Seino Y, Fukami A, Maekawa R, Yabe D, Shimizu A, Kinoshita K, Takagi Y, Izumoto T, Ogata H, Ishikawa K, Ozaki N, Tsunekawa S, Hamada Y, Oiso Y, Arima H, Hayashi Y: Endogenous GIP ameliorates impairment of insulin secretion in proglucagon-deficient mice under moderate beta cell damage induced by streptozotocin. **Diabetologia** 59:1533-1541,2016.

藤谷 与士夫

群馬大学
生体調節研究所
分子糖代謝制御分野
教授

糖代謝を制御する膵島と脂肪組織における細胞運命制御の解明

平成28年度研究概要

B6マウスに高脂肪食負荷+低容量ストレプトゾトシンを投与することにより誘導された肥満糖尿病モデルにおいて、 β 細胞の運命を追跡したところ、 β 細胞の脱顆粒と、PP細胞への運命転換が誘導されることが明らかになった。この糖尿病モデルの β 細胞の核内において、Pdx1の発現が低下しており、Pdx1ヘテロ欠損マウスの膵島でPP細胞が増加することから、Pdx1機能低下がPP細胞への運命転換に関与すると考えられた。

代表的論文

(投稿中)

学会発表

Beta-to-PP cell fate conversion as a mechanism of pancreatic beta-cell failure in type 2 diabetes. Fujitani, Y. The 17th International Congress of Endocrinology (Beijing, 2016.9)

林(高木) 朗子

群馬大学
生体調節研究所
脳病態制御分野
教授

脳高次機能を可視化・操作する光学技術

平成28年度研究概要

神経回路の基本素子であるシナプスは活動依存性に増大・縮退をすることで神経回路を動的に改変することが知られている。このようなシナプスの可塑性が脳高次機能の基盤であることは強く示唆されているが、シナプス光遺伝学 (Hayashi-Takagi A et al, 2015, Nature) の確立まで、直接的に証明されることはなかった。このような新規の光操作により、どのようなことが明らかになったのかを総説した。

代表的論文

1. Hoshiba Y, Wada T, Hayashi-Takagi A. Synaptic Ensemble Underlying the Selection and Consolidation of Neuronal Circuits during Learning. *Front Neural Circuits*. 11:12. 2017
2. Shirai F, Hayashi-Takagi A. Optogenetics: Applications in psychiatric research. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 (In press)
3. Hayashi-Takagi A. Synapse pathology and translational applications for schizophrenia. *Neurosci Res*. 114:3-8. 2017

吉田 知史

群馬大学
未来先端研究機構
シグナル伝達研究プログラム
准教授

酵母細胞膜ストレス応答機構の解明

平成28年度研究概要

出芽酵母のmTORC2-Akt経路は細胞膜損傷に対するストレス応答に必須でありその下流のRho1-Pkc1-MAP kinase経路を活性化することが知られている。しかしこの2つの経路を結びつける分子メカニズムは未知であった。本研究ではmTORC2-Aktが脂質フリッパーゼ活性を阻害することで細胞膜上での脂質リモデリングを誘導し、その結果として細胞膜に集積したホスファチジルセリンがRho1およびPkc1の膜局在と活性に必要であることを明らかにした。

代表的論文

1. R Hatakeyama, K Kono, S Yoshida (2017), Ypk1 and Ypk2 kinases maintain Rho1 at the plasma membrane by flippase-dependent lipid remodeling after membrane stresses
J Cell Sci 130 (6), 1169-1178