

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25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25年度研究概要

膵β細胞における転写因子FoxO1の役割を、膵臓特異的遺伝子改変マウスを用いて解析してきた。25年度はその成果をまとめて、Nat Rev Endo誌に報告した。また、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ATF3、およびSirt1が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糖尿病、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. Kitamura T. The role of FOXO1 in b-cell failure and type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endo 9: 615-623. 2013.
2. Lee Y-S, Sasaki T, Kobayashi M, Kikuchi O, Kim H-J, Yokota-Hashimoto H, Shimpuku M, Susanti V-Y, Ido-Kitamura Y, Kimura K, Inoue H, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Miyoshi J, Ohya S, Tanaka Y, Kitajima S and Kitamura T. Hypothalamic ATF3 is involved in regulating glucose and energy metabolism. Diabetologia 56: 1383-1393. 2013.

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25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とがわかった。このことはインプリント遺伝子のエピジェネティック機構の関与を示唆し、現在その機構について解析中である。また肥満候補遺伝子を高速にノックアウトするためにCRISPR/Casシステムを構築した。

代表的論文

1. Morita S, Horii T, Kimura M, Arai Y, Kamai Y, Ogawa Y, Hatada I. Paternal Allele Influences High Fat Diet-Induced Obesity. *PLoS One*, 9: e85477, 2014.
2. Horii T, Arai Y, Yamazai M, Morita S, Kimura M, Itoh M, Abe Y, Hatada I. Validation of microinjection methods for generating knockout mice by CRISPR/Cas-mediated genome engineering. *Scientific Reports*, 4:4513, 2014.

泉 哲郎

群馬大学
生体調節研究所
遺伝生化学分野
教授

糖尿病、肥満症の成因、病態生理の基礎となるインスリン分泌、脂肪蓄積の分子機構解明

平成25年度研究概要

Rab27エフェクタータンパク質のひとつExophilin7が、あらかじめ細胞膜に接着していないインスリン分泌顆粒の開口放出に関与することをノックアウトマウスの解析により明らかにした。また、I型TGF- β 受容体のひとつALK7が、脂肪細胞の主要転写因子PPAR γ やC/EBP α を抑制することによって、脂肪蓄積を促進する作用があることを、肥満症モデルマウスの遺伝学的解析により明らかにした。

代表的論文

1. Yogosawa S, Mizutani S, Ogawa Y, and Izumi T (2013). Activin receptor-like kinase 7 suppresses lipolysis to accumulate fat in obesity through downregulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ and C/EBP α . *Diabetes* 62: 115-123. 2013
2. Wang H, Ishizaki R, Xu J, Kasai K, Kobayashi E, Gomi H, and Izumi T (2013). The Rab27a effector exophilin7 promotes fusion of secretory granules that have not been docked to the plasma membrane. *Mol Biol Cell* 24: 319-330. 2013.

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25年度研究概要

リゾ脂質受容体の生理機能、病態生理学的な役割について研究している。25年度は受容体ファミリーに属するプロトン感知性OGR1の欠損マウスを用い、卵白アルブミン (OVA) 感作気管支喘息モデルにおける受容体の役割を解析した。その結果、樹状細胞のOGR1が気道炎症、気道過敏症の発症に極めて重要な役割を果たしていることを明らかにした。今後、OGR1は喘息治療の新しい標的分子となる可能性を示唆している。

代表的論文

1. Aoki H, Mogi C, Hisada T, Nakakura T, Kamide Y, Ichimonji I, Tomura H, Tobo M, Sato K, Tsurumaki H, Dobashi K, Mori T, Harada A, Yamada M, Mori M, Ishizuka T, and Okajima F. Proton-sensing ovarian cancer G protein-coupled receptor 1 on dendritic cells is required for airway responses in a murine asthma model. PLoS ONE 8: e79985. 2013.

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25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、その活性化によりグルコース代謝が促進され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こと、その調節に細胞骨格蛋白であるチューブリンが関与していることなどを明らかにした。

代表的論文

1. Nakagawa Y, Ohtsu Y, Nagasawa M, Shibata H, and Kojima I. Glucose promotes its own metabolism by acting on the cell-surface glucose-sensing receptor T1R3. Endocrine J 61:119-131,2014.
2. Masubuchi Y, Nakagawa Y, Ma J, Sasaki S, Kitamura T, Yamamoto Y, Kurose H, Kojima K, and Shibata H. Novel regulatory function of sweet taste-sensing receptor in adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells. PLoS ONE 8:e54500,2013.

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25年度研究概要

本年度はまず線虫*C. elegans*を用いて、卵母細胞で働いた一群の膜タンパク質が受精後にユビキチン化による修飾を受け、リソソームにおいて選択的に分解されることが初期発生に重要であることを見出した。また、マウス卵を用いた解析により、オートファジー活性と受精卵の正常発生率が連関することを見出した。これらの研究結果は、受精卵における正常な代謝分解が個体発生に重要であることを示唆している。

代表的論文

1. Sato M, Konuma R, Sato K, Tomura K, and Sato K. Fertilization-induced K63-linked ubiquitylation mediates clearance of maternal membrane proteins. *Development*. 141:1324-1331. 2014
2. Tsukamoto S, Hara T, Yamamoto A, Kito S, Minami N, Kubota T, Sato K, Kokubo T. Fluorescence-based visualization of autophagic activity predicts mouse embryo viability. *Scientific Reports*. 4:4533. 2014

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

慢性炎症病態を制御する核内因子群の機能解析

平成25年度研究概要

我々は現在、慢性炎症制御におけるエピゲノム制御機構の解明を目指している。特に更年期のホルモン分泌低下と生活習慣病発症の関係を明らかにするため核内受容体欠損マウスの代謝異常解析や、共培養系を用いた性ホルモンの抗炎症作用メカニズムの解析を行っている。また、血管内皮炎症病態を司るエピゲノム制御因子の探索が進行しており、新たな因子が同定出来たら、病態治療における効果を検討する予定である。

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. 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)

炎症応答の分子シグナル機構解析

平成25年度研究概要

当分野では、炎症応答や免疫制御に関わるシグナル伝達機構の解明を進めている。平成25年度は、細胞内に侵入したウイルス由来のDNAを認識し、ATPとGTPからcyclic GMP-AMPを産生する新規酵素として発見されたヒトcGASの構造と生理機能相関を明らかにし、PLoS One誌に発表した。また、NF- κ B経路制御に重要な直鎖状ユビキチン鎖生成機構と疾患との関連についてまとめた。

代表的論文

1. Kato K., Ishii R., Goto E., Ishitani R., Tokunaga F., and Nureki O. Structural and functional analyses of DNA-sensing and immune activation by human cGAS. PLoS One 8: e76983, 2013.

2. Tokunaga F. Linear ubiquitination-mediated NF- κ B regulation and its related disorders. J Biochem 154: 313-323, 2013.

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25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、複製開始亢進による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. Polymerase η promotes DNA rereplication. (submitted)

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25年度研究概要

SENDAは脳内鉄沈着神経変性症の一つであり、小児期早期からの非進行性知的障害と成人期に急速に進行する錐体外路症状、認知症を呈する疾患である。我々は、患者家系の全エクソーム解析にてWDR45の遺伝子変異を見出した。本遺伝子はオートファジーに必須の分子であるWIPI4蛋白質をコードし、患者由来リンパ芽球の解析によりオートファジー活性低下とオートファゴソーム形成異常が認められることを明らかにした。

代表的論文

- 1.Saitsu H, Nishimura T, Muramatsu K, Kodera H, Kumada S, Sugai K, Kasai-Yoshida E, Sawaura N, Nishida H, Hoshino A, Ryujin F, Yoshioka S, Nishiyama K, Kondo Y, Tsurusaki Y, Nakashima M, Miyake N, Arakawa H, Kato M, Mizushima N, Matsumoto N. De novo mutations in the autophagy gene encoding WDR45 cause static encephalopathy of childhood with neurodegeneration in adulthood. Nature Genetics 45:445-9, 2013.
- 2.Kobayashi T, Kobayashi T, Morikawa A, Ikeda K, Seki M, Shimoyama S, Ishii Y, Suzuki T, Nakajima K, Sakamoto N, Arakawa H. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Combined with Prednisolone Following Resistance to Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment of Acute Kawasaki Disease. J Pediatr 163:521-6, 2013.

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25年度研究概要

アラキドン酸の5-リポキシゲナーゼ代謝産物であるロイコトリエン類のうち、システインを含むLTC4及びLTD4はアレルギー・免疫反応に重要な役割を果たす。我々は、LTC4に対するモノクローナル抗体の作製を行い、更に抗体可変領域をコードする一本鎖抗体を作製した。これらの抗体は、LTC4及びLTD4によって惹起されるサイトカイン類の放出や炎症性細胞の遊走を抑制した。これは、炎症性疾患の抗体医薬としての可能性を示唆する結果である。

代表的論文

1. Kawakami Y, Hirano S, Kinoshita M, Otsuki A, Suzuki-Yamamoto T, Suzuki M, Kimoto M, Sasabe S, Fukushima M, Kishimoto K, Izumi T, Oga T, Narumiya S, Sugahara M, Miyano M, Yamamoto S, and Takahashi Y. Neutralization of leukotriene C4 and D4 activity by monoclonal and single-chain antibodies. BBA 1840: 1625–1633. 2014

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

血管石灰化の分子メカニズムの解明

平成25年度研究概要

血管石灰化の分子機構を解析してきた。本年度は、飽和脂肪酸と ω -3多価不飽和脂肪酸(PUFA)の役割を検討した。パルミチン酸(PA)は、ヒト大動脈由来血管平滑筋細胞に添加すると、骨芽細胞への分化誘導した。この誘導は、Acyl-CoA synthaseの活性化とNkκBの活性化を介していた。EPA(エイコサペントエン酸)はPAによるこれらの変化を抑制した。この研究成果は、PLoS One(文献1)に掲載された。

代表的論文

1. Kageyama A, Matsui H, Ohta M, Sambuichi K, Kawano H, Notsu T, Imada K, Yokoyama T, Kurabayashi M. Palmitic acid induces osteoblastic differentiation in vascular smooth muscle cells through ACSL3 and NF- κ B, novel targets of eicosapentaenoic acid. PLoS One. 2013 Jun 28;8(6):e68197.

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25年度研究概要

皮質微小梗塞検出のためのdouble inversion recovery (DIR)シーケンスを応用したwhite-matter-attenuated inversion recovery (WAIR)の開発を行ってきた。シーケンスの最適化は1.5T MRI装置にてほぼ完了したが、理論値との乖離があり、その原因を究明している。25年度には途中経過を日本核磁気共鳴医学会総会にて報告し、さらなる高画質を求め、シーケンスを3.0T MRIに移植すべく試みている。臨床例では梗塞病変のみならず、急性期出血や脳腫瘍、さらに変性疾患への有用性も示唆される。

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25年度研究概要

甲状腺から分泌される主な甲状腺ホルモンであるT4を活性型のT3に変換する2型甲状腺ホルモン脱ヨード酵素(D2)のTNF α によるプロテアゾームを介した新たな調節機構を明らかにした。TNF α の作用機構の解明に資するものと考えられる。また、学習と記憶の障害を示す老化モデルマウスの海馬におけるD2の発現の低下を見出し、その病態に甲状腺ホルモン活性化の低下が関与している可能性が考えられた。

代表的論文

1. Ogiwara T, Araki O, Morimura T, Tsunekawa K, Mori M, Murakami M. A novel mechanism for the inhibition of type 2 iodothyronine deiodinase by tumor necrosis factor α : involvement of proteasomal degradation. Endocr J 60:1035-1045, 2013
2. Sawano E, Negishi T, Aoki T, Murakami M, Tashiro T. Alterations in local thyroid hormone signaling in the hippocampus of the SAMP8 mouse at younger ages: association with delayed myelination and behavioral abnormalities. J Neurosci Res 91:382-392, 2013

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25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。

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

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.

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の解析

平成25年度研究概要

イオンビームによる肺組織の元素分析による職業性粉塵暴露の証明と肺線維化のメカニズム解明に関しては、25年度はその成果をまとめて、論文1に総説として報告した。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2に報告した。肥満細胞からのLTC4の放出は、細胞内の還元型グルタチオンの濃度によることを明らかとし、論文3に報告した。

代表的論文

1. Shimizu Y1, Dobashi K. Proton ion-microbeam elemental analysis for inhaled particle-induced pulmonary diseases: application for diagnosis and assessment of progression. Curr Med Chem. 2013 Feb 1;20(6):789-93.
2. 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.
3. Seki K, Hisada T, Kawata T, Kamide Y, Dobashi K, Yamada M, Mori M, Okajima F, Ishizuka T. Oxidative stress potentially enhances FcεRI-mediated leukotriene C4 release dependent on the late-phase increase of intracellular glutathione in mast cells. Biochem Biophys Res Commun. 2013 Sep 27;439(3):357-62.

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

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25年度研究概要

Elovl6と肺線維症との関わりをElovl6遺伝子欠損マウスおよび培養II型肺胞上皮を用いて明らかにしてきた。25年度はその成果をまとめて、Nat Commun誌に報告した。また、Elovl6と動脈硬化との関係を血管平滑筋細胞を用いて解析した。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p21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. Deranged fatty acid composition causes pulmonary fibrosis in Elovl6-deficient mice. Sunaga, H. Matsui, H. Ueno, M. Maeno, T. Iso, T. Syamsunarno, M. R. Anjo, S. Matsuzaka, T. Shimano, H. Yokoyama, T. Kurabayashi, M. Nat Commun 2013;4:2563
2. Palmitic Acid Induces Osteoblastic Differentiation in Vascular Smooth Muscle Cells through ACSL3 and NF-κB, Novel Targets of Eicosapentaenoic Acid. Kageyama, A. Matsui, H. Ohta, M. Sambuichi, K. Kawano, H. Notsu, T. Imada, K. Yokoyama, T. Kurabayashi, M. PLoS ONE 2013;8(6):e68197

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

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25年度研究概要

肝臓における核内受容体HNF4αの機能を肝臓特異的HNF4α欠損マウスを用いて解析した。このマウスはグルカゴン受容体の発現低下により、血糖値低下を示した。また、第XI因子などをコードする領域の変異が深部静脈血栓症(DVT)の発症に関与し、HNF4αがFXIの発現を制御することが分かった。以上より、肝臓HNF4αカスケードの解析は、糖尿病やDVTの治療法の開発に有意義であることが示唆された。

代表的論文

1. Safdar H, Cleuren AC, Cheung KL, Gonzalez FJ, Vos HL, Inoue Y, Reitsma PH, van Vlijmen BJ. Regulation of the F11, Klkb1, Cyp4v3 gene cluster in livers of metabolically challenged mice. PLoS One 8; e74637. 2013.

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25年度研究概要

独自に確立したGPCRを対象としたスクリーニング系を用いて、微生物培養液からGPR119新規アゴニストの画分を、化合物ライブラリーからTGR5の新規アゴニスト化合物を同定した。また、遺伝子組み換えカイコを用いて組み換え体ネスファチンを発現させた。新規アゴニストや精製組み換え体ネスファチンはMIN6細胞のインスリン分泌を高グルコース条件下でのみ促進した。今後、これらの耐糖能改善効果を動物実験などで検証していく予定である。

代表的論文

1. M. Uno, S. Nishimura, K. Fukuchi, Y. Kaneta, Y. Oda, H. Komori, S. Takeda, T. Haga, T. Agatsuma, F. Nara, Identification of physiologically active substances as novel ligands for MRGPRD, J. Biomed. Biotech., 816159 (2013).

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25年度研究概要

Inositol polyphosphate phosphatase 4 B (INPP4B)の遺伝子改変マウスを用いた解析により、INPP4Bが、PTEN変異による発がんとも悪性化を抑制することを見出した。独自に開発したphosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate (PIP3) 絶対定量法を用いて、INPP4BならびにPTEN欠損マウス組織におけるPIP3レベルを解析したところ、両者の同時欠損によって顕著なPIP3の蓄積を見出した。これらの結果はINPP4BがPTENの”fail-safe” phosphataseとして、がん抑制機能を発揮することを示すもので、今後のがん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. Takasuga S, Horie Y, Sasaki J, Sun-Wada GH, Kawamura N, Iizuka R, Mizuno K, Eguchi S, Kofuji S, Kimura H, Yamazaki M, Horie C, Odanaga E, Sato Y, Chida S, Kontani K, Harada A, Katada T, Suzuki A, Wada Y, Ohnishi H, Sasaki T. Critical roles of type III phosphatidylinositol phosphate kinase in murine embryonic visceral endoderm and adult intestine. Proc Natl Acad Sci USA. 110: 1726-1731. 2013.
2. Morishita H, Eguchi S, Kimura H, Sasaki J, Sakamaki Y, Robinson ML, Sasaki T, Mizushima N. Deletion of autophagy-related 5 (Atg5) and Pik3c3 genes in the lens causes cataract independent of programmed organelle degradation. J Biol Chem. 288: 11436-11447. 2013.

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25年度研究概要

平面内細胞極性(PCP)の制御分子は機能の相違性より2つのグループ(コアグループとDsグループ)に大別される。我々は、ショウジョウバエを用いた組織特異的RNAiスクリーニングにより、これら2つのグループのいずれにも属さない新たなPCP制御因子を複数同定した。これらの研究を通して、PCPが関与する種々の生命現象(胚ベータ細胞の分化や幹細胞の運命決定など)の理解が進むであろう。

代表的論文

1. *Jennifer L. Mummery-Widmer, *Masakazu Yamazaki (*co-first author), Thomas Stoeger, Maria Novatchkova, Doris Chen, George Dietzl, Barry J. Dickson and Juergen A. Knoblich: Genome-wide analysis of Notch signalling in Drosophila by transgenic RNAi. Nature (Article) 458, 987-992 (2009)

インクレチンシグナルと生活習慣病

平成25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。25年度は、インクレチンの一つであるGLP-1の受容体が腎臓の糸球体などに発現し、糖尿病モデルマウスを用いて、GLP-1受容体作動薬による改善や、GLP-1受容体の欠損による悪化を示し、Kidney Int誌に報告した。インクレチンシグナルのインスリン分泌を超えた生理的な役割を明らかにするとともに、インクレチン関連薬による糖尿病腎症改善の可能性を示した。

代表的論文

1. Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, Tsukiyama K, Narita T, Takahashi T, Drucker DJ, Seino Y, and Yamada Y The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. Kidney Int 85:579-589. 2014.

プログルカゴン由来ペプチドと代謝制御異常

平成25年度研究概要

グルカゴン遺伝子欠損マウスはGFP陽性膵島内分泌細胞の過形成を示す。この過形成における転写因子Arxの役割を、グルカゴン遺伝子緑色蛍光蛋白質(GFP)ノックインマウスと、ヒトの疾患において同定された変異をArxに導入したマウスを交配して解析してきた。25年度はその成果をまとめて、PLoS ONE誌に報告した。また、内分泌細胞の過形成の機構を解明するために、同細胞由来の細胞株の樹立を進めている。

代表的論文

1. Xu S, Hayashi Y, Takagishi Y, Itoh M, Murata Y: Aristaless-related homeobox plays a key role in hyperplasia of the pancreas islet α -like cells in mice deficient in proglucagon-derived peptides PLoS ONE 8: e64415, 2013.