

Banyu Foundation Research Grant 2011—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	筑波大学 医学医療系 内分泌代謝・糖尿病内科
氏 名	中川 嘉
研究テーマ	動脈硬化疾患に対する転写因子 CREBH の脂質代謝改善機能が与える影響

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

近年、急速な生活習慣病患者の増加は社会問題となっている。そのため、生活習慣病の病態の分子メカニズムの解明が必要となっている。我々は新たに膜結合型転写因子 CREBH の機能について解析を行ってきた。この転写因子は主に肝臓と腸管で発現し、栄養欠乏時にその発現を増加させる。現在までに、CREBH は糖新生の増強させること、脂質合成を抑制することが報告されている。しかしながら、未だ詳細な機能については明らかになっていない。そこで我々は生活習慣病の様々な病態における CREBH の機能について、発生工学的手法を用い解析を行うことを目的とした。

肥満、糖尿病への影響の解析では、ob/ob、db/db、KKAy、食事性肥満モデルマウスへアデノウイルスを用い CREBH を遺伝子導入し解析を行った。糖尿病モデルマウスで CREBH を過剰発現させた際には著しい血糖値および血中脂質の低下が見られ、その病態の改善が見られた。その際に生活習慣病を改善させるホルモンである FGF21 の発現が増加した。FGF21 の発現上昇は細胞レベルでのプロモーター解析からも CREBH が直接その発現を上昇させる結果であった。加えて、CREBH トランスジェニックマウスに肥満誘発食(高脂肪高ショ糖食)を負荷しても体重増加、血糖値・インスリン値の増加が見られず、肥満発症を抑制した。

FGF21 は PPAR α により発現が上昇することがすでに報告されていたが、PPAR α ノックアウトマウスに CREBH を導入すると PPAR α 非依存的に FGF21 の発現が増加し、CREBH による FGF21 の発現調節の重要性を示す結果であった。CREBH ノックアウトマウスへ PPAR α アゴニストを投与した際、血中脂質の低下が見られず、PPAR α の標的遺伝子のいくつかの上昇も見られなかった。PPAR α の活性化には CREBH の存在が必要である可能性を示唆する結果であった。

FGF21 は絶食時のケトン体合成の制御因子としても報告されている。CREBH は絶食時に機能することからも絶食時における機能についても検討を行った。CREBH は過剰発現では血中ケトン体の上昇、逆にノックアウトマウスでは低下を示した。この変化とともに FGF21 の発現も同様に変化した。つまり、CREBH は FGF21 の発現を絶食時に上昇させ、血中ケトン体を上昇させる機能を有することを明らかにした。

生活習慣病における CREBH の機能とし、糖尿病以外に動脈硬化形成における機能を検討した。動脈硬化モデルマウス(LDL 受容体ノックアウトマウス)と CREBH 遺伝子改変マウスとの交配では、CREBH ノックアウトマウスではコントロールマウスに比べ著しい血中トリグリセリド、コレステロールの増加が見られ、動脈硬化誘発食を負荷し動脈硬化を誘発した際には短期間のうちに動脈硬化病巣の増加が見られた。動脈硬化誘発食を負荷しない状態でも動脈硬化病巣は形成されていた。逆に CREBH トランスジェニックマウスでは血中脂質の低下とともに動脈硬化病巣の形成が抑制された。

CREBH は血中脂質、血糖値といった生活習慣病の発症に密接にかかわる成分の調節に大きく寄与し、様々な生活習慣病病態に関連することを見出した。

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2013年9月12日	第86回日本生化学会大会 中川 嘉、島野 仁 FGF21 を介した転写因子 CREBH によるエネルギー代謝調節機構
2	2013年5月25日	第67回日本栄養・食糧学会大会 中川 嘉、島野 仁 糖・脂質代謝調節における PPARα-CREBH の相互作用の解明
3	2013年5月17日	第56回日本糖尿病学会 中川 嘉、島野 仁 糖・脂質代謝調節における絶食応答転写因子 CREBH の機能
4	2013年5月16日	第56回日本糖尿病学会 中川 嘉、佐藤 葵、松坂 賢、岩崎 仁、小林和人、矢藤 繁、嶋田 昌子、矢作 直也、山田 信博、鈴木 浩明、島野 仁 糖・脂質代謝調節における CREBH-PPARα 相互作用の解明
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		