

Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	群馬大学 生体調節研究所 分子糖代謝制御分野
氏 名	福中彩子
研究テーマ	エーラス・ダンロス症候群原因遺伝子 Zip13 による脂肪細胞褐色化制御機構の解明

- ・ 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)

[研究の背景と目的]

亜鉛は様々な生体機能に必要である。近年、亜鉛トランスポーターを介する亜鉛シグナルが生命活動に深く関わることを示されており、亜鉛シグナルの健康と病気への関与に注目が集まっている。一方で、糖尿病などの生活習慣病における亜鉛や亜鉛シグナルの役割やその分子メカニズムは明らかではなく、申請者らはその解明に取り組んできた。申請者は、亜鉛トランスポーターZip13のノックアウトマウス (Zip13-KO マウス) や ZIP13 の機能喪失型変異を保持するエーラス・ダンロス症候群患者では脂肪萎縮が見られることから、脂肪組織における ZIP13 の役割の解析を進めた。

[研究手法・成果]

Zip13-KO マウスでは、皮下脂肪組織でベージュ脂肪細胞が顕著に増加 (脂肪細胞褐色化)・エネルギー消費量の亢進・高脂肪食誘導の肥満に抵抗性を示す・インスリン感受性が良くなることなどを見いだした。また、Zip13-KO マウスでの脂肪細胞褐色化が脂肪細胞自律的におきていることを *ex vivo* 培養法によって確認した。さらに、細胞株を用いて ZIP13 の発現を変動させた場合に、それに伴う褐色化の変化が見られることから、ZIP13 は個体、細胞レベルで脂肪細胞の褐色化を抑制する方向に働くことを明らかにした。詳細な解析の結果、ZIP13 は褐色脂肪細胞のマスターレギュレーターの一つである C/EBP-β の安定性を制御すること、さらに ZIP13 の亜鉛輸送能が C/EBP-β の安定性と褐色化抑制に必要なことを見出した (論文投稿中) (図)。

[結論、考察及び今後の予定]

昨今のイメージング技術の発展によって、ヒト成人においても活発な褐色脂肪細胞が存在することが示され、それはマウスのベージュ脂肪細胞に特徴が似ていることが明らかにされている。今後 ZIP13 を介する亜鉛がどのように C/EBP-β を制御して脂肪細胞褐色化抑制を行うか、詳細な分子機構の解明を行うことは、これまでにない新しい抗肥満治療薬に繋がる可能性や、将来の臨床応用を見据えたトランスレーショナルリサーチに繋がる可能性を有する。

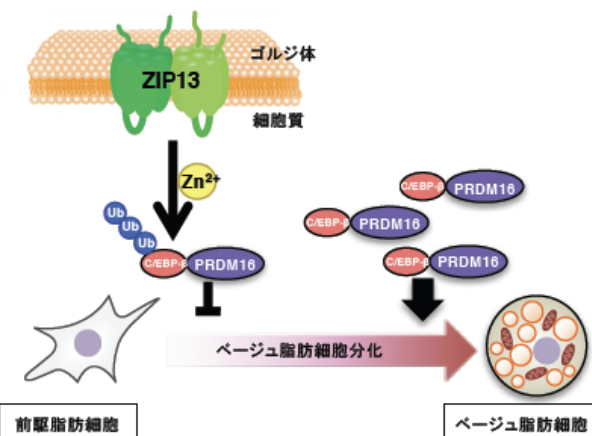


図.亜鉛トランスポーターZIP13はベージュ脂肪細胞分化を抑制する

Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所	属	群馬大学 生体調節研究所 分子糖代謝制御分野
氏	名	福中彩子

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 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。 掲載年次順(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。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Fujimoto S, Tsuji T, Fujiwara T, Takeda T, Merriman C, <u>Fukunaka A</u> , Nishito Y, Fu D, Eitan H, Sekler I, Fukue K, Miyamae Y, Masuda S, Nagao M, and Kambe T. The Di-proline Motif of ZnT5 and ZnT7 Is Crucial for the Activation of Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase in the Early Secretory Pathway. <i>Biochem J.</i> (2016) 473(17):2611-21. 査読有
2	<u>福中彩子</u> 、藤谷与士夫、綿田裕孝 亜鉛シグナル・亜鉛トランスポーター概論 内分泌・糖尿病・代謝内科 43(2):108-114 (2016) 査読無
3	<u>福中彩子</u> 、藤谷与士夫 膵β細胞機能維持におけるオートファジー機構の意義 肝胆膵 73(2):257-263 (2016) 査読無
4	<u>福中彩子</u> 、藤谷与士夫 亜鉛機能と糖尿病 日本臨床 74(7):1132-1137 (2016) 査読無
5	<u>福中彩子</u> 、綿田裕孝 膵β細胞は空腹時に初期分泌顆粒の分解とそれに伴うオートファジー抑制によりインスリン分泌を抑制する <i>Diabetes Strategy</i> 6(2): 32-33 (2016) 査読無
6	<u>福中彩子</u> 、藤谷与士夫、綿田裕孝 ヒト IAPP が誘導する膵β細胞傷害とオートファジーによる制御 <i>Diabetes strategy.</i> 5(1):28-29. (2015) 査読無
7	<u>福中彩子</u> 、藤谷与士夫、綿田裕孝 ヒト IAPP が誘導する膵β細胞傷害とオートファジーによる制御 <i>Diabetes update.</i> 4(1): 12-13. (2015) 査読無

様式 4-2②

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	2016年4月21日	第89回日本内分泌学会 若手研究奨励賞受賞 <u>福中彩子</u> 、藤谷予士夫、深田俊幸、梶村真吾、綿田裕孝、亜鉛トランスporter ZIP13による脂肪細胞褐色化制御機構の解明
2	Mar. 22, 2016	The 93 rd annual meeting of the physiology society of Japan Invited talk (Symposium) Fukunaka A , Fujitani Y, Fukada T, Watada H, Zinc transporter ZIP13 regulates adipocyte browning
3	2016年2月27日	第1回生活習慣病とがんの代謝栄養メカニズム研究会 <u>福中彩子</u> 、亜鉛トランスporter ZIP13-C/EBP-β経路による新規脂肪褐色化システムの発見、ポスター発表
4	Dec. 1, 2015	BMB2015 Invited talk (Work shop) Fukunaka A , Fujitani Y, Fukada T, Kajimura S, Watada H, Zinc transporter ZIP13 regulates adipocyte browning
5	2015年9月26日	第16回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 シンポジウム招待講演 <u>福中彩子</u> 、エーラス・ダンロス症候群原因遺伝子 <i>Zip13</i> による脂肪細胞褐色化制御機構の解明
6	2015年7月18日	第15回 islet biology 研究会 招待講演 <u>福中彩子</u> 、2型糖尿病における新たな治療標的：IAPP と亜鉛シグナル
7	2015年6月20日	第10回トランスporter研究会 シンポジウム招待講演 <u>福中彩子</u> 、亜鉛トランスporter ZIP13による脂肪細胞褐色化制御機構の解明
8	2015年5月13日	文京 Scientific セミナー 招待講演 <u>福中彩子</u> 、亜鉛トランスporter ZIP13による脂肪細胞褐色化制御機構の解明
9	2015年2月14日	第29回日本糖尿病・肥満動物学会 シンポジウム招待講演 <u>福中彩子</u> 、エーラス・ダンロス症候群関連遺伝子 <i>Zip13</i> による脂肪細胞褐色化制御機構の解明
10	2015年2月6日	第2回東京未来医療フォーラム <u>福中彩子</u> 、エーラス・ダンロス症候群原因遺伝子 <i>Zip13</i> による脂肪細胞褐色化制御機構の解明、口頭発表
11	2014年12月6日	第26回分子糖尿病シンポジウム <u>福中彩子</u> 、藤谷与士夫、深田俊幸、梶村真吾、綿田裕孝、エーラス・ダンロス症候群原因遺伝子 <i>Zip13</i> による脂肪細胞褐色化制御機構の解明、口頭発表
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	Fukunaka A , Fukada T, Bhin J, Tsuzuki T, Takamine Y, Bin BH, Yoshihara T, Ichinoseki-Sekine N, Naito H, Kajimura S, Watada H, Fujitani Y. The Zinc Transporter ZIP13 Controls Beige Adipocyte Biogenesis and Energy Expenditure by Stabilizing C/EBP-β. PLoS Genetics.

2	2017年2月4日 発表予定	第14回亜鉛栄養治療研究会 招待講演 <u>福中彩子</u>
3	Jun. 18-22,2017	International Society for Zinc biology meeting, Cyprus Invited talk <u>Ayako Fukunaka</u>