

## Banyu Foundation Research Grant 2015—生活習慣病領域—

## 研究成果報告書(最終) &lt;概要&gt;

所 属	東京大学医科学研究所附属病院アレルギー免疫科
氏 名	伊藤 尚基
研究テーマ	骨格筋タンパク質異化を起点とした脂質利用調節機構の解明

- ・ 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)

エネルギーは炭水化物、タンパク質、脂肪の形で、主に肝臓・骨格筋、骨格筋、脂肪組織に貯蔵されている。内臓脂肪の過剰な蓄積(肥満)は、糖尿病や心血管系疾患などの non-communicable disease の発症リスクを増加させ、特に内臓脂肪型肥満に伴う健康被害は甚大なものとなっている。貯蔵エネルギーの利用において脂質を優先的に利用することができれば、肥満の予防・解消に繋がり、生活習慣病の改善に貢献できることは自明である。しかし、消費される貯蔵分子の選択を制御するメカニズムは不明であり、消費エネルギーの選択に人為的に介入する方法は存在しない。

申請者は、副腎皮質ホルモンであるグルココルチコイドとその細胞内受容体グルココルチコイドレセプター (GR) の骨格筋における機能に注目した。グルココルチコイドによって活性化された GR は、骨格筋タンパク質同化を抑制し、同時にタンパク質分解であるオートファジー系・プロテアソーム系を活性化し、骨格筋におけるタンパク質異化の重要な制御因子である (*Cell Metabolism* 2011)。また骨格筋特異的 GR 欠損マウス (GRmKO) は骨格筋タンパク質異化の低下、血中アラニン濃度の減少のみならず、脂質利用亢進作用のあるヘパトカイン fibroblast growth factor-21 (FGF21) の肝臓における産生増加とともに、脂肪組織の著明な縮小を示し、生活習慣病と対極の表現形を示した (*Nature Communications* 2015)。このことは、骨格筋タンパク質異化を起点として骨格筋～肝臓～脂肪連関が制御されていることを示し、骨格筋からの遊離アミノ酸、特にアラニン供給を抑制することにより、脂質利用の亢進を誘導できることを示唆している。

そこで申請者は、GRmKO における骨格筋～肝臓～脂肪連関の分子機構を解明し、「体内に貯蔵されている脂質・タンパク質・糖質がエネルギーとして消費される優先順位あるいは階層性の制御機構を明らかにし、その成果から脂質の優先的な消費をもたらす人為的介入方法を開発する」ことを目的とした。骨格筋からのアラニンの放出系・肝臓でのアラニンセンシングの抑制系などを標的とした人為的介入法の基盤を構築し、肥満・生活習慣病の予防・治療効果を動物モデルにおいて実証することを試みた。

肝臓におけるアラニンセンシングの抑制系を樹立するため、FGF21 プロモーターレポーター遺伝子を発現するアデノウイルスおよび、FGF21 遺伝子の発現を制御することが知られている PPAR $\alpha$ /RXR, ATF4 を発現するアデノウイルスを構築し、アルビノマウスを用いた個体肝臓における非侵襲的 FGF21 遺伝子発現 *in vivo* 発光イメージング解析を行った。

さらに、脂質の優先的な消費を介した肥満・生活習慣病の予防・治療効果を動物モデルにおいて実証するため、肥満病態モデルマウス(レプチン機能欠損 ob/ob マウス、高脂肪食負荷マウス)を背景とした GRmKO マウスを作製し、表現型の解析(骨格筋・肝臓・白色脂肪組織・褐色脂肪組織における遺伝子発現解析)を行った。今後、より詳細な表現型の解析に加え、アラニン結合蛋白質やその下流シグナル分子の阻害活性を有する低分子化合物・ペプチド・抗体・遺伝子発現修飾法などの探索を行うことで、新規的な肥満の予防・解消、生活習慣病の改善法の開発に繋がるだろう。



様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016年8月6日	第2回日本筋学会学術集会、 <u>伊藤尚基</u> 、清水宣明、田中廣壽、武田伸一、筋衛星細胞の不均一性の解析に基づいた骨格筋前駆細胞誘導法の開発
2	2016年8月5日	第2回日本筋学会学術集会、谷端淳、永田哲也、 <u>伊藤尚基</u> 、齊藤崇、青木吉嗣、中村昭則、南沢享、Ruegg T Urs、武田伸一、Sarcoplipin deletion ameliorates the dystrophic phenotype of mdx mic by increasing SERCA activity.
3	2016年1月13日	Keystone Symposia 2016, Shimizu Noriaki, Tasaka Yuki, <u>Ito Naoki</u> , Yoshikawa Noritada, Hirotooshi Tanaka. Adaptive Adipose Remodeling via Muscle-Liver-Fat Signaling Axis.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		