

研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	山口大学大学院医学系研究科 病態制御内科学講座
氏 名	田口 昭彦
研究テーマ	肝臓における時計遺伝子 DBP/E4BP4 の役割の解明

- ・ 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）

【目的】

本研究では、糖代謝の中心臓器の一つである肝臓に焦点を当て、肝臓での代謝調節における時計遺伝子の役割を独自の遺伝子改変マウス(肝臓特異的 E4BP-TG マウス)を用いて明らかにする。また我々が過去に行った膵臓での解析結果と今回予定している肝臓での解析結果とを照らし合わせることで、時計遺伝子が糖代謝異常を引き起こすメカニズムを膵・肝両軸からアプローチし、E4BP4 が全身の糖代謝に及ぼす影響を分子メカニズムのレベルで解明し、将来的に体内リズムの乱れで起こる糖代謝異常症に対する治療薬の開発につなげる。

【方法】

肝細胞特異的 E4BP4 過剰発現(MAP-E4BP4)マウスを作成し、糖脂質代謝、インスリン負荷試験、糖新生遺伝子の発現解析、RNA-seq を行い、E4BP4 の肝臓での役割について解析した。

【結果】通常食下でインスリン負荷試験を行ったところ、負荷前に対する負荷後 30 分の血糖値は野生型 (WT) vs TG-C:70 vs 113 (%)となり、MAP-E4BP4 マウスにおいて顕著なインスリン抵抗性の増大が認められた。糖新生系の酵素である *Pck1*、*G6pc* の mRNA の肝臓での発現は Zeitgeber time (ZT) 20 において、TG-C は WT に比べ、約 2.3 と 3 倍に増加していた。血中遊離脂肪酸は、WT、TG-C マウスともに非活動時間帯の ZT4 で最大となり、時間経過とともに低下し、活動時間帯の ZT16 で最小となる。ZT16 での血中遊離脂肪酸は WT vs TG-C:0.27 vs 0.47 (mEq/l) であり、TG-C マウスで有意に高値であった。活動時間帯 (ZT16~20) における呼吸商に有意差は認められなかったが、非活動時間帯 (ZT4~8) の呼吸商では、WT vs TG-C:0.81±0.01 vs 0.84±0.007 (平均値±SEM) であり、TG-C マウスで有意に高値であった。TG-C の肝での RNA-seq では WT との比較において 136 個の遺伝子の発現が有意に変動し、脂質代謝に関連する遺伝子が 13 個含まれていた。

【考察】

これまで当教室において、膵臓特異的 E4BP4 過剰発現マウスの解析により、*Bmal1* などのコア時計遺伝子とインスリン分泌とをつなぐメカニズムとして、E4BP を同定した。こうした膵臓での知見に加え、今回は肝臓において、E4BP4 は糖脂質代謝にとって重要な分子であることが分かった。こうした知見は、シフトワークなど睡眠や食事リズムの乱れによって引き起こされる全身の糖代謝異常の病態をより科学的に解釈することができるようになり、糖尿病と生活習慣との関連について、新しい科学的根拠を提示できる可能性が高い。

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	2019年5月	第62回日本糖尿病学会年次学術集会、田口昭彦 小胞体ストレス下における膵β細胞での時計遺伝子 E4BP4, DBP の役割
2	2018年10月	第33回糖尿病合併症学会、田口昭彦 Circadian Dysregulation による肝インスリン抵抗性と肝脂質代謝異常
3	2018年9月	第68日本体質医学会総会、田口昭彦 時計遺伝子 E4BP4 を介する肝臓でのエネルギー代謝調節機構の解明
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		