

研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	徳島大学
氏 名	三宅 雅人
研究テーマ	脂肪細胞における代謝ストレス応答転写因子 ATF4 の機能解明

- ・ 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）

【研究目的】

肥満や糖尿病を代表とした生活習慣病では細胞自身の代謝変化や血液成分・慢性炎症など細胞外の環境変化によって細胞に代謝ストレスが生じる。細胞は、代謝ストレスに対応するために種々のストレス応答経路を活性化させる。中でも統合的ストレス応答経路は、代謝ストレスで活性化されて細胞保護的に働き、過度のストレスの際は細胞死を誘導する。転写因子 ATF4 は、代謝ストレスによる統合的ストレス応答経路の活性化によって発現上昇し、統合的ストレス応答経路における遺伝子発現の制御において最も重要な転写因子の一つである。現在までの報告で ATF4 は、ミトコンドリア機能を改善したりアミノ酸代謝を調節したりすることが明らかとなりつつあるが、脂肪細胞における機能については十分に理解されていない。そこで本研究では転写因子 ATF4 が脂肪細胞においてどのような転写プログラムを介して自身の機能を制御して個体レベルでの肥満・糖尿病などの生活習慣病に関与しているかを明らかにして、新規な治療標的としての可能関を明らかにする。

【研究手法】

脂肪細胞特異的に ATF4 を欠損させたマウス(ATF4AKO)を用いて高脂肪食によって肥満・糖尿病を誘導して脂肪細胞に関連する表現型解析を行った。さらに、ATF4 を欠損した脂肪細胞株を作成して機能解析を行った。さらに ATF4AKO マウスの白色、褐色脂肪組織においてマイクロアレイ解析を行い、遺伝子発現変化について検討した。さらに遺伝子発現データベースの利用と独自に構築した ATF4 転写活性レポーター細胞を用いて ATF4 の転写活性を誘導する化合物を同定し、マウスに投与して表現型を解析した。

【研究成果】

ATF4AKO マウスにおいて高脂肪食によって肥満を誘導したところ、体重に差は認められなかったが耐糖能やインスリン抵抗性が悪化した。体重に差がないことに一致して、エネルギー消費などの基礎代謝に差は認められなかった。インスリン抵抗性の悪化が認められたが、白色・褐色脂肪組織におけるインスリンによるインスリンシグナルの活性化には差がなく、白色脂肪組織の慢性炎症などにも差は認められなかった。ATF4 欠損白色脂肪細胞株においてストレス時における糖取込みが減少していた。一方、褐色脂肪細胞株において ATF4 を欠損させても代謝機能に影響しなかった。遺伝子発現データベースから ATF4 を発現上昇する化合物として 10(E), 12(Z)-Octadecadienoic Acid (t10c12CLA)を見出した。また、ATF4 転写活性レポーター細胞系を用いた化合物スクリーニングから抗がん剤である erlotinib を ATF4 発現上昇化合物として同定した。これら化合物のマウスへの単回投与によってはこれまでに申請者が明らかにした統合的ストレス応答活性化の表現系と類似した摂食行動の変化が認められた。以上のことから、ATF4 は生活習慣病となった脂肪細胞において細胞機能と病態の改善に働くことが示唆された。

研究助成 2018 – 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	徳島大学
氏	名	三宅 雅人

1. 論文発表実績

- ・ 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	Yoshimasa Hamada, Yuji Furumoto, Akira Izutani, Shusuke Taniuchi, <u>Masato Miyake</u> , Miho Oyadomari, Kenji Teranishi, Naoyuki Shimomura, Seiichi Oyadomari. Nanosecond Pulsed Electric Fields Induce the Integrated Stress Response via Reactive Oxygen Species-Mediated Heme-Regulated Inhibitor (HRI) Activation. <i>PLoS One</i> . 15(3):e0229948. 2020. 査読有
2	Hironori Kato, Kohki Okabe, <u>Masato Miyake</u> , Kazuki Hattori, Tomohiro Fukaya, Kousuke Tanimoto, Shi Beini, Mariko Mizuguchi, Satoru Torii, Satoko Arakawa, Masaya Ono, Yusuke Saito, Takashi Sugiyama, Takashi Funatsu, Katsuaki Sato, Shigeomi Shimizu, Seiichi Oyadomari, Hidenori Ichijo, Hisae Kadowaki, Hideki Nishitoh. ER-resident sensor PERK is essential for mitochondrial thermogenesis in brown adipose tissue. <i>Life Science Alliance</i> . 6;3(3):e201900576. 2020 査読有
3	
4	

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	EMBO workshop Proteostasis: From organelles to organisms. <u>Miyake Masato</u> , Zhang Jun, Oyadomari Seiichi. Preemptive Activation of the Integrated Stress Response in adipose tissue suppress food intake and improved obesity through growth and differentiation factor 15.
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中	<i>Elife</i>
2		
3		
4		