

第 8 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成） <概要>

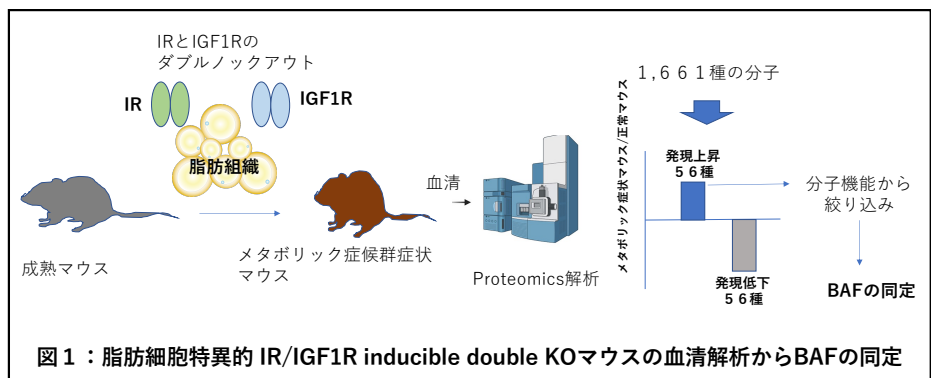
所 属	熊本大学大学院生命科学研究部 総合医薬科学部門 代謝・循環医学分野 代謝内科学講座
氏 名	阪口 雅司
研究テーマ	メタボリックシンドロームにおける褐色脂肪組織再生の分子機構の研究

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

褐色脂肪組織は若年時に豊富に存在するが、年齢を重ね成長期から運動量が減少する壮年期になるにつれて退化する傾向にある。近年、成長期の後においても褐色脂肪組織の増減が見られることが分かってきている。褐色脂肪組織を継続して維持することができれば、エネルギー消費を促し、その結果、肥満とはならず、全身組織のインスリン抵抗性も改善すると考えられる。従って褐色脂肪組織の活性化は生活習慣病の予防に重要な鍵を握っていると期待されている。私たちはこれまでの研究で、成熟期から壮年期に達した個体においてもメタボリック症候群の状態から褐色脂肪組織が再生する能力を保持していることを実証した。本研究において、インスリン受容体、IGF1 受容体の両者を欠損したマウス褐色脂肪細胞の細胞内分子発現情報から 1) 褐色脂肪組織のインスリン抵抗性に関わる分子機序の解明を行い、さらに 2) 褐色脂肪組織の再生を誘導することのできる新規の生理活性誘導因子の探索に取り組んだところ、以下のような成果を挙げることができた。

1) 褐色脂肪組織のインスリンシグナル制御に関わる分子の解析：インスリン受容体のリン酸化酵素制御の観点から、セリン・スレオニン脱リン酸化酵素 PP2A の活性を制御する分子に着目した。まず、PP2A の触媒ユニットに結合することが示唆されている Alpha4 分子 (α4) の作用を調べた。その結果、α4 分子が褐色脂肪細胞のインスリンシグナル伝達の下流でセリン・スレオニンのリン酸化から、一転して細胞膜に存在するインスリン受容体のチロシンリン酸化を制御するフィードバック制御ループに関与して重要な役割を担っていることを見出した。実際に α4 を脂肪組織特異的に成体になってからノックアウトを誘導することのできるマウス (α4-inducible KO) を樹立して解析すると、α4 遺伝子欠損によって褐色脂肪細胞で急速なミトコンドリア機能異常を発症した (in preparation)。

2) 褐色脂肪細胞活性化因子：インスリンシグナルが伝わらない IR/IGF1R-inducible DKO マウスの血清プロテオミクス解析から、1,661 種類の血清タンパク



を抽出し、肝臓特異的に発現する褐色脂肪細胞の活性化に働く液性因子 (BAF: brown adipocyte activation factor) を同定した (図 1)。BAF は肝臓から分泌され、脂肪細胞のミトコンドリア活性を制御することから、その分子標的はミトコンドリア経路にあると考えられた。BAF は白色脂肪で UCP1 活性を上昇させ、ベージュ化を促すことができた。BAF は肝臓由来の生理活性因子として、成熟褐色脂肪細胞におけるミトコンドリア活性を上昇させ、熱産生や耐糖能改善を促すことが明らかとなった (in preparation)。

第 8 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

所 属	熊本大学大学院生命科学研究部 総合医薬科学部門 代謝・循環医学分野 代謝内科学講座
氏 名	阪口 雅司

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。
- 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。
- 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、自分の名前の下線を引く。
- 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 <論文 PDF 添付あり>

1	Kondo T, Miyakawa N, Kitano S, Watanabe T, Goto R, Suico MA, Sato M, Takaki Y, <u>Sakaguchi M</u> , Igata M, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Kai H, Araki E. Activation of heat shock response improves biomarkers of NAFLD in patients with metabolic diseases. <i>Endocr Connect</i> . 10(5):521-533. 2021. (査読あり)
2	Okawa ER, Gupta MK, Kahraman S, Goli P, <u>Sakaguchi M</u> , Hu J, Duan K, Slipp B, Lennerz JK, Kulkarni RN. Essential roles of insulin and IGF-1 receptors during embryonic lineage development. <i>Mol Metab</i> 47:101164. 2021. (査読あり)
3	Igata M, Yagi Y, Hanatani S, <u>Sakaguchi M</u> , Ishii N, Yoshinaga K, Kawashima J, Motoshima H, Araki E. Rapid and dramatic glucose-lowering effect of bromocriptine in an inadequately controlled type 2 diabetes patient with prolactinoma. <i>J Diabetes Investig</i> . 12(4):668-671. 2021. (査読あり)
4	Kondo T, Kitano S, Miyakawa N, Watanabe T, Goto R, Sato M, Hanatani S, <u>Sakaguchi M</u> , Igata M, Kawashima J, Motoshima H, Matsumura T, Araki E. The Amount of Residual Incretin Regulates the Pancreatic β -cell Function and Glucose Homeostasis. <i>Intern Med</i> . 60(9):1433-1442. 2021. (査読あり)
5	Gupta MK, Vethe H, Softic S, Rao TN, Wagh V, Shirakawa J, Barsnes H, Vaudel M, Takatani T, Kahraman S, <u>Sakaguchi M</u> , Martinez R, Hu J, Bjørlykke Y, Raeder H, Kulkarni RN. Leptin Receptor Signaling Regulates Protein Synthesis Pathways and Neuronal Differentiation in Pluripotent Stem Cells. <i>Stem Cell Reports</i> 15(5):1067-1079. 2020. (査読あり)
6	Winnay JN, Solheim MH, <u>Sakaguchi M</u> , Njølstad PR, Kahn CR. Inhibition of the PI 3-kinase Pathway Disrupts the Unfolded Protein Response and Reduces Sensitivity to ER Stress-Dependent Apoptosis. <i>FASEB Journal</i> 34(9):12521-12532. 2020. (査読あり)

② <論文 PDF 添付なし>

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。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 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	2021年11月	日本糖尿病学会 インスリン発見100周年記念シンポジウム。 阪口雅司:インスリン作用 ～今後100年を見据えて～。
2	2021年9月	57 th Annual Meeting of the EASD. (ヨーロッパ糖尿病学会) 阪口雅司:Regulatory loop of IR signaling is critical for adipocyte dynamics and mitochondrial homeostasis.
3	2021年6月	81th ADA scientific meeting. (アメリカ糖尿病学会) 阪口雅司:Regulatory Loop of IR Signaling for Adipocyte Mitochondrial Homeostasis. Young Investigator Award.
4	2021年5月	第64回日本糖尿病学会年次学術集会 阪口雅司:生体メタボリズム恒常性に関わる脂肪組織の維持・再生の解析。
5	2020年9月	56 th Annual Meeting of the EASD. (ヨーロッパ糖尿病学会) 阪口雅司:The essential role of the $\alpha 4$ for insulin signalling in metabolic regulation and maintenance of brown adipocyte.
6	2020年6月	80th ADA scientific meeting. (アメリカ糖尿病学会) 阪口雅司:Regulation of Phosphorylation Status in Insulin Signaling via $\alpha 4$ Is Necessary for Adipocyte Maintenance and Lipid Dynamics.
7	2020年5月	第63回日本糖尿病学会年次学術集会 阪口雅司:白色および褐色脂肪組織のインスリン抵抗性に関わる新規経路 $\alpha 4$ の全身代謝制御の解析。
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		