

研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	東京大学保健・健康推進本部/東京大学卓越研究員プログラム
氏 名	平池 勇雄
研 究 テ ー マ	NFIA による褐色脂肪組織のクロマチン制御機構およびその病態生理学的意義の解明

- 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、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）

背景と研究目的

肥満や 2 型糖尿病などの生活習慣病は全世界に蔓延している。また現存する肥満の薬物治療、外科治療は全て「エネルギー摂取の抑制」を意図しているが、エネルギー収支を平衡させるためには「エネルギー消費の促進」というアプローチも考えられる。褐色脂肪細胞はミトコンドリアにおける uncoupling protein-1(Ucp1)の機能を介して熱を産生しエネルギーを消費する機能を有しており、既に BMI と褐色脂肪細胞の活性が負に相関すること、加齢に伴い褐色脂肪細胞の活性が低下することが報告されている。我々は「エネルギー摂取の抑制」ではなく「エネルギー消費の促進」に基づく生活習慣病の治療標的として期待される褐色脂肪細胞に注目し、その分化を制御する転写因子 NFIA を同定し解析してきた(Hiraike Y., et al. **Nature Cell Biology** 2017, Hiraike Y., et al. **PLoS Genetics** 2020)。本研究は生活習慣病の治療標的としての NFIA の位置づけの確立を目指すものである。

助成期間中の成果

我々は NFIA が Ucp1 エンハンサー上の cis-regulatory variant を介してマウス近交系における太りやすい系統と太りにくい系統の間の Ucp1 発現の差を規定するメカニズムを同定し(Hiraike Y., et al. **iScience** 2022)、脂肪細胞特異的 NFIA トランスジェニックマウスの解析から NFIA がミトコンドリアの活性化ならびにエネルギー消費の亢進作用と抗炎症作用の双方を介して抗肥満作用と抗糖尿病作用を発揮することを明らかにした(Hiraike Y., et al. **Proceedings of the National Academy of Sciences** 2023)。また血管周囲脂肪組織の褐色化が血管障害に対して保護的に作用することを解明した(Adachi Y., Ueda K., Hiraike Y., et al. **Nature Communications** 2022)。加えて我々の研究グループの基盤技術である脂肪細胞のクロマチン免疫沈降およびマウス白色脂肪組織からの stromal vascular fraction (SVF) の単離と脂肪細胞への分化誘導について最適化した protocol を method 論文として発表した(Hiraike Y. **STAR Protocols** 2023, Saito K., Hiraike Y., et al. **Journal of Visualized Experiments** 2023)。

今後の展望

NFIA がエネルギー消費を促進する経路ならびに炎症を抑制する経路のそれぞれをもっとも効果的かつ安全に制御する標的分子を同定することで、褐色脂肪細胞の活性化を介した生活習慣病の治療法に結実することが期待される。

研究助成 2021 – 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	東京大学保健・健康推進本部/東京大学卓越研究員プログラム
氏	名	平池 勇雄

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<u>下線</u>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	GBD 2019 IMID Collaborators. Global, regional, and national incidence of six major immune-mediated inflammatory diseases: findings from the global burden of disease study 2019. eClinicalMedicine 2023; 64: 102193. 査読有り
2	GBD 2021 Anaemia Collaborators. Prevalence, years lived with disability, and trends in anaemia burden by severity and cause, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet Haematology 2023; 10(9): e713-e734. 査読有り
3	Lazarus JV, Han H, Mark HE, Alqahtani SA, Schattenberg JM, Soriano JB, White TM, Zelber-Sagi S, Dirac MA; GBD Fatty Liver Disease Sustainable Development Goal Collaborators. The global fatty liver disease Sustainable Development Goal country score for 195 countries and territories. Hepatology 2023; 78(3): 911-928. 査読有り
4	<u>Hiraike Y*</u> , Saito K, Oguchi M, Wada T, Toda G, Tsutsumi S, Bando K, Sagawa J, Nagano G, Ohno H, Kubota N, Kubota T, Aburatani H, Kadowaki T, Waki H and Yamauchi T. NFIA in adipocytes reciprocally regulates mitochondrial and inflammatory gene program to improve glucose homeostasis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2023; 120(31): e2308750120. 査読有り * Corresponding author
5	GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. The Lancet 2023; 402(10397): 203-234. 査読有り
6	Saito K, <u>Hiraike Y*</u> , Oguchi M and Yamauchi T. Semi-Automated Isolation of the Stromal Vascular Fraction from Murine White Adipose Tissue Using a Tissue Dissociator. Journal of Visualized Experiments 2023; (195): e65265. 査読有り * Corresponding author

7	<p>Hiraike Y*. Chromatin immunoprecipitation with mouse adipocytes using hypotonic buffer to enrich nuclear fraction before fixation. STAR Protocols 2023; 4(1): 102093. 査読有り</p> <p>* Corresponding author</p>
8	<p>Global Burden of Disease 2021 Health Financing Collaborator Network. Global investments in pandemic preparedness and COVID-19: development assistance and domestic spending on health between 1990 and 2026. The Lancet Global Health 2023; 11(3): e385-e413. 査読有り</p>
9	<p>Adachi Y, Ueda K, Nomura S, Ito K, Katoh M, Katagiri M, Yamada S, Hashimoto M, Zahi B, Numata G, Otani A, Hinata M, <u>Hiraike Y</u>, Waki H, Takeda N, Morita H, Ushiku T, Yamauchi T, Takimoto E and Komuro I. Being of perivascular adipose tissue regulates its inflammation and vascular remodeling. Nature Communications 2022; 13(1): 5117. 査読有り</p>
10	<p>GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet 2022; 400(10352): 563-591.</p>
11	<p><u>Hiraike Y*</u>, Tsutsumi S, Wada T, Oguchi M, Saito K, Nakamura M, Ota S, Koebis M, Nakao H, Aibta A, Nagano G, Ohno H, Oki K, Yoneda M, Kadowaki T, Aburatani H, Waki H and Yamauchi T. NFIA determines the cis-effect of genetic variation on Ucp1 expression in murine thermogenic adipocytes. iScience 2022; 25(8): 104729. 査読有り</p> <p>* Corresponding author</p>
12	<p>GBD 2019 Adolescent Transport and Unintentional Injuries Collaborators. Adolescent transport and unintentional injuries: a systematic analysis using the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet Public Health 2022; 7(8): e657-e669.</p>

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	2022年10月	第72回日本体質医学会総会（2022年10月、和歌山県和歌山市） 平池勇雄 「エネルギー消費の促進」に基づく生活習慣病の精密医療を目指した研究
2	2022年9月	2022年度 日本数理生物学会年会（2022年9月、オンライン） 平池勇雄 「エネルギー消費の促進」に基づく生活習慣病の精密医療を目指した研究
3	2022年5月	第65回日本糖尿病学会年次学術集会（2022年5月、兵庫県神戸市） 平池勇雄 「エネルギー消費の促進」に基づく肥満の精密医療を目指した研究
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中 1報	
2	投稿準備中 1報	
3		