

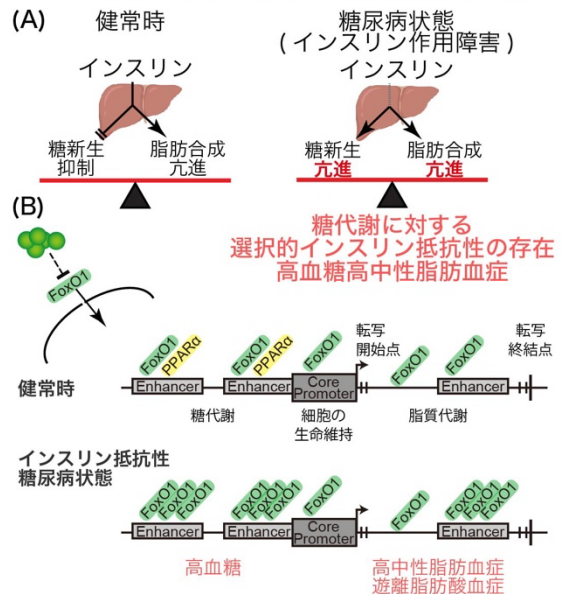
研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書 (最終) <概要>

現 所 属	千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科
氏 名	北本 匠
研究テーマ	選択的インスリン抵抗性の病態解明を目指した転写因子 FoxO1/PPARαにより制御を受ける糖代謝特異的遺伝子の機能解析

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
(図表、写真等の貼付を含む)

2 型糖尿病は、膵β細胞からのインスリン分泌不全とインスリン作用障害により生じる慢性高血糖を主徴とする代謝性疾患である。健常時、肝細胞のインスリンシグナルは栄養状態に応じて分泌制御されるインスリンを通して、糖産生と脂肪合成を厳格に切り替え、栄養素の産生と貯蔵の均衡を保っている。しかし、インスリン作用障害が生じる糖尿病状態では、インスリンシグナル低下により糖産生は亢進し、高血糖を惹起するが、脂肪合成経路はインスリン感受性を維持し、亢進状態が続いている(図 1A)。すなわち、糖代謝に対する選択的インスリン抵抗性が存在し、これが 2 型糖尿病患者の高血糖高中性脂肪血症に寄与していると思われる (Cell Metab. 2008;7:95-96)。このことは、2 型糖尿病患者に対するインスリン治療が血糖改善と共に脂肪合成を亢進してしまうという問題として臨床医に認識されている。従って、2 型糖尿病患者のインスリン作用障害を適切に治療するためには、選択的インスリン抵抗性の病態解明が必要である。しかし、インスリンシグナルが核内において糖・脂質代謝をどう制御し分けているか未知の状態が続いていた。肝臓において、絶食応答を制御している主要転写因子としては、FoxO1/3、cAMP 応答エレメント結合タンパク質 (CREB)、CCAAT エンハンサー結合タンパク質 (CEBPα/β)、グルココルチコイド受容体 (GR)、PPARα、FoxA2、HNF4α などが挙げられる。その中でもインスリンシグナルは、肝細胞転写因子 FoxO1 を介して、代謝制御を行い、Intergenic, Promoter や Intron といったゲノム上に結合する場所を変えて糖と脂質代謝を制御し分けていることが、先行研究によって明らかとなった (図 1 (B))。特に糖代謝関連領域においては、その半数以上の結合領域を転写因子 PPARα と共有していることが判明した。しかし、その機能的意義はまだ不明である。この Knowledge gap を埋めるため、本研究では、さらにこれらの転写因子の分子間相互作用解析を行い、FoxO1 及び PPARα それぞれの肝細胞特異的ノックアウトマウスを作成した。これらのマウスの肝組織を用いた RNA-seq を FoxO1 と PPARα ChIP-seq の結果と統合解析したところ、FoxO1 と PPARα は糖代謝関連遺伝子群を協調的に制御し、*in vivo* 耐糖能に相乗的な影響を及ぼすことが明らかになった。糖新生に対する相乗効果は、両転写因子がノックアウトされた状態で確認され、その効果は高脂肪食負荷時により顕著となった。血中遊離脂肪酸は FoxO1 ノックアウトによって増加し、PPARα の追加ノックアウトによって正常化した。一方、肝臓のトリグリセリド含有量は PPARα ノックアウトで増加し、FoxO1 のノックアウトによって正常化した。これらの知見は、FoxO1 と PPARα 間の機能的相互作用を強調している。この相互作用は、インスリンシグナル伝達と肝への直接作用及び脂肪細胞などの肝外臓器を介した間接作用による糖・脂質代謝制御機構を結びつけるものであり、代謝性疾患の治療戦略の新たな可能性を示唆するものである。

図 1 インスリンによる糖・脂質代謝の全体像



研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	千葉大学医学部附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科
氏 名	北本 匠
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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こと。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>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めない。 	
1	Accili, D., Du, W., <u>Kitamoto, T.</u> , Kuo, T., McKimpson, W., Miyachi, Y., Mukhanova, M., Son, J., Wang, L., & Watanabe, H. (2023). Reflections on the state of diabetes research and prospects for treatment. <i>Diabetol Int</i> , 14(1), 21-31. https://doi.org/10.1007/s13340-022-00600-2
2	Goto, Y., <u>Kitamoto, T.</u> , Tanaka, S., Maruo, M., Sugawara, S., Chiba, K., Miyazaki, K., Inoue, A., Nakai, K., Tsurutani, Y., Saito, J., Omura, M., Nishikawa, T., Ichikawa, T., & Nagata, M. (2023). Feasibility of single-port laparoscopic partial adrenalectomy with selective adrenal venous sampling and high-resolution ultrasound for unilateral aldosterone-producing adenomas. <i>Surgery</i> , 174(2), 234-240.
3	<u>Kitamoto, T.</u> , & Accili, D. (2023). Unraveling the mysteries of hepatic insulin signaling: deconvoluting the nuclear targets of insulin. <i>Endocr J</i> , 70(9), 851-866. https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ23-0150
4	<u>Kitamoto, T.</u> , Ide, T., Tezuka, Y., Wada, N., Shibayama, Y., Tsurutani, Y., Takiguchi, T., Inoue, K., Suematsu, S., Omata, K., Ono, Y., Morimoto, R., Yamazaki, Y., Saito, J., Sasano, H., Satoh, F., & Nishikawa, T. (2023). Identifying primary aldosteronism patients who require adrenal venous sampling: a multi-center study. <i>Sci Rep</i> , 13(1), 21722. https://doi.org/10.1038/s41598-023-47967-z
5	Watanabe, H., Du, W., Son, J., Sui, L., Asahara, S. I., Kurland, I. J., Kuo, T., <u>Kitamoto, T.</u> , Miyachi, Y., de Cabo, R., & Accili, D. (2023). Cyb5r3-based mechanism and reversal of secondary failure to sulfonylurea in diabetes. <i>Sci Transl Med</i> , 15(681), eabq4126. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abq4126
6	Accili, D., Talchai, S. C., Bouchi, R., Lee, A. Y., Du, W., <u>Kitamoto, T.</u> , McKimpson, W. M., Belvedere, S., & Lin, H. V. (2024). Diabetes treatment by conversion of gut epithelial cells to insulin-producing cells. <i>J Diabetes Investig</i> . https://doi.org/10.1111/jdi.14175
7	McKimpson, W. M., Spiegel, S., Mukhanova, M., Kraakman, M., Du, W., <u>Kitamoto, T.</u> , Yu, J., Deng, Z., Pajvani, U., & Accili, D. (2024). Calorie restriction activates a gastric Notch-FOXO1 pathway to expand ghrelin cells. <i>J Cell Biol</i> , 223(10). https://doi.org/10.1083/jcb.202305093
8	<u>Kitamoto, T.</u> , Ruike, Y., Koide, H., Inoue, K., Maezawa, Y., Omura, M., Nakai, K., Tsurutani, Y., Saito, J., Kuwa, K., Yokote, K., & Nishikawa, T. (2025). Shifting paradigms in primary aldosteronism: reconsideration of screening strategy via integrating pathophysiological insights. <i>Frontiers in Endocrinology</i> , 15. https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1372683
9	
10	
11	

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、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2023年4月14日	第58回日本臨床分子医学会学術集会、○北本 匠、Diana Kuo、岡部篤史、金田篤志、Domenico Accili、横手幸太郎、肝代謝遺伝子転写ロジックから紐解く選択的インスリン抵抗性の病態解明
2	2023/05/11	第66回日本糖尿病学会年次学術集会、Takumi Kitamoto, Diana Kuo, Atsushi Okabe, Atsushi Kaneda, Domenico Accili、インスリン標的遺伝子におけるエンハンサー拡散異常を介した肝糖産生及び脂質合成異常の病態形成モデル
3	2024/03/01	27th Adiposcience Symposium, Takumi Kitamoto, Hitoshi Watanabe, Yasutaka Miyachi, Makoto Miyabayashi, Rito Nakamura, Domenico Accili, Yoshiro Maezawa, Koutaro Yokote, Deciphering the pathogenesis of aberrant hepatic gluconeogenesis and lipid synthesis orchestrated by FoxO1 and PPAR α
4	2024/04/26	Seoul Symposium on Obesity and Diabetes 2024, ○ Takumi Kitamoto, Deciphering the pathogenesis of aberrant hepatic gluconeogenesis and lipid synthesis orchestrated by FoxO1 and PPAR α
5	2024/05/17	第67回日本糖尿病学会年次学術集会、40. 北本匠、渡邊一史、宮地康高、宮林諒、中村里都、Domenico Accili、前澤喜朗、横手幸太郎、肝転写因子 FoxO1 と PPAR α による協調的糖新生抑制効果の検証
6	2025/01/24	第59回糖尿病学の進歩、北本匠、肥満2型糖尿病患者に対する減量治療とがん発症リスク低減～革新的治療戦略と個別化医療の可能性～
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		