

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

<b>現 所 属</b>	京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学
<b>氏 名</b>	南野 寛人
<b>研究テーマ</b>	褐色脂肪組織の分化制御に関与する代謝物の同定および生活習慣病治療への応用
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 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)</li> </ul>	
<p><b>【研究目的】</b></p> <p>肥満人口は全世界で増加の一途をたどっており、その予防・改善に有効な新規の化合物や制御因子の探索は急務である。現在、体重増加の抑止方策として、エネルギー消費の活性化を促進する脂肪:褐色脂肪組織 (BAT: Brown adipose tissue) が注目されている。我々は、これまでの研究で、代謝物:テトラヒドロピオプテリン (BH4) が、褐色脂肪組織 (Brown adipose tissue: BAT) の分化に不可欠な因子であることを、遺伝子改変マウスや細胞実験系を用い明らかにし、代謝物レベルでの BAT 制御が生体内で重要であることを示してきた。しかし、詳細な制御機構や、BAT 分化に関与するその他の代謝物についての知見は非常に乏しいのが現状である。本研究課題では、これまでに同定した、BAT 分化を制御する代謝物: BH4の下流シグナルや代謝物を明らかにすることを目的とした。</p> <p><b>【方法・結果】</b></p> <p>野生型マウス、BAT 分化障害を来す BH4 欠乏マウス (Hph-1)、ならびに BH4 の補充を行った BH4 欠乏マウス由来の BAT を採取し、RNA-seq を用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、BH4 欠乏下で遺伝子発現が大きく減損し、BH4 補充による回復する遺伝子群をパスウェイ解析により複数同定した。同定された一部の候補について詳細な実験を行うため、褐色脂肪細胞株を用いた in vitro の検討を行い、BH4 と各パスウェイの阻害薬の共投与実験を行った。結果、同経路が BH4 由来の褐色脂肪分化に大きく寄与することが明らかとなった。上記実験と並行し、BAT 分化を制御する新規代謝物の同定をすすめた。上述の BAT 試料を用いメタボロミクス解析を行い、網羅的な代謝物の挙動の変化を比較し、特定の脂質由来代謝産物が BAT 分化の指標と相関することを明らかにした。</p> <p><b>【研究成果・今後の展開】</b></p> <p>本助成課題の遂行により、代謝物: BH4 による BAT 分化の制御機構に寄与する遺伝子群を同定し、その一部の経路に関して細胞実験系において BAT 分化に寄与することを明らかになった。本研究では、メタボロミクスによる網羅的代謝物解析も同時に施行した。今後はヒト応用への基盤構築を見据え、京都大学が保有するヒト BAT 情報を含む臨床データベースと照合しながら、ヒトでも同定可能な、BAT 制御に関与する新規の代謝物探索も並行して行い、マウス-ヒトの種差を超えて共通する BAT 制御代謝物を同定する。</p>	

## 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	京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学
氏 名	南野 寛人
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>	
<b>1. 論文発表実績</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 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。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。</li> </ul>	
1	Kwon J, Yeh Y. S., Kawarasaki S, <u>Minamino H</u> , Fujita Y, Okamatsu-Ogura Y, Takahashi H, Nomura W, Matsumura S, Yu R, Kimura K, Saito M, Inagaki N, Inoue K, Kawada T, Goto T “Mevalonate biosynthesis pathway regulates the development and survival of brown adipocytes.” 『iScience』 2023, 26, 106161 (査読有)
2	Keidai Y, Yoshiji S, Hasebe M, <u>Minamino H</u> , Murakami T, Tanaka D, Fujita Y, Inagaki N.. Stabilization of kidney function and reduction in heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis and meta-regression analysis. 『Diabetes Obes Metab』. 2023;25(9):2505-2513 (査読有)
3	Hasebe M, Yoshiji S, Keidai Y, <u>Minamino H</u> , Murakami T, Tanaka D, Fujita Y, Harada N, Hamasaki A, Inagaki N. “Efficacy of antihyperglycemic therapies on cardiovascular and heart failure outcomes: An updated meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized cardiovascular outcome trials.” 『Cardiovasc Diabetol』 2023;22:62(査読有)
4	Furuya, F, Fujita, Y, Matsuo, N, <u>Minamino H.</u> , Oguri, Y., Isomura, N., Ikeda, K., Takesue, K., Li, Y., Kondo, A., Mano, F., Inagaki, N. Liver autophagy-induced valine and leucine in plasma reflect the metabolic effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin. 『EBioMedicine』 86, 104342, 2022. (査読有)
5	Katsushima M, <u>Minamino H*</u> , Shirakashi M, Onishi A, Fujita Y, Yamamoto W, Onizawa H, Tsuji H, Watanabe R, Murakami K, Fujii T, Murata K, Tanaka M, Inagaki N, Morinobu A, Hashimoto M. High plasma homocysteine level is associated with increased prevalence of non-remission state in rheumatoid arthritis: findings from the KURAMA cohort. 『Mod Rheumatol.』 2022; roac106 (査読有)
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年	第67回日本糖尿病学会年次学術集会： <b>南野寛人</b> ，藤田義人，李瀛，大橋晶子，後藤剛，川原崎聡子，磯村望，武居晃平，何雨舟，張靖維，河田照雄，長谷川宏幸，稲垣暢也。妊娠時の高血糖が褐色脂肪組織の分化に与える影響についての検討：テトラヒドロビオプテリンの補充療法の意義について
2	2024年	第67回日本糖尿病学会年次学術集会 李瀛，藤田義人， <b>南野寛人</b> ，後藤剛，川原崎聡子，磯村望，武居晃平，何雨舟，張靖維，古谷太志，稲垣暢也。XOR阻害薬による褐色脂肪細胞の分化・増殖作用およびその機序の解明..
3	2024年	The 16th AASD Scientific Meeting and 7th UICDE. Takesue K, Fujita Y, Furuya F, <u>Minamino H</u> , Li Y, Isomura N, He Y, Zhang J, Yabe D, Inagaki N. Exploration of treatment targets for masld through a comparison between sglit2 inhibitors and low carbohydrate diet.
4		
5		
6		
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		