

研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	滋賀医科大学 薬理学講座
氏 名	池田 真也
研 究 テーマ	肝細胞プロテアーゼによるグリコーゲン合成調整機序の新規解明と肥満症治療への応用

- 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)

【開始当初の研究目的】

申請者は、多機能プロテアーゼであるナルディライジン（NRDC）について、(1) 肝臓における NRDC 発現が栄養状態によって変化する、(2) 肝細胞特異的 NRDC 欠損マウスが褐色脂肪組織（BAT）の熱産生亢進や肝臓のグリコーゲン貯留を示す、との知見をもとに、下記 A~C を目的として研究を開始した。

- A 肝細胞の NRDC 発現を制御する栄養シグナルの解明
- B 肝細胞 NRDC による、肝細胞内や全身でのエネルギー代謝制御機構の解明
- C 肝細胞 NRDC が肥満・糖尿病の治療標的になるかの解明

【研究成果と今後の研究計画】

研究成果の概要は右図の通りで（実線矢印や実線で囲んだ現象：これまでの研究で明らかになったこと、破線矢印や破線で囲んだ現象：今後の研究による解明を目指すこと）、概要を以下に記述する。

A 肝細胞の NRDC 発現を制御する栄養シグナルの解明

BCAA やその代謝中間産物が肝細胞の NRDC 発現を制御することが示唆された。

今後、どの代謝物がどのような経路を介して NRDC 発現を制御しているかを明らかにする。

B 肝細胞 NRDC による、肝細胞内や全身でのエネルギー代謝制御機構の解明

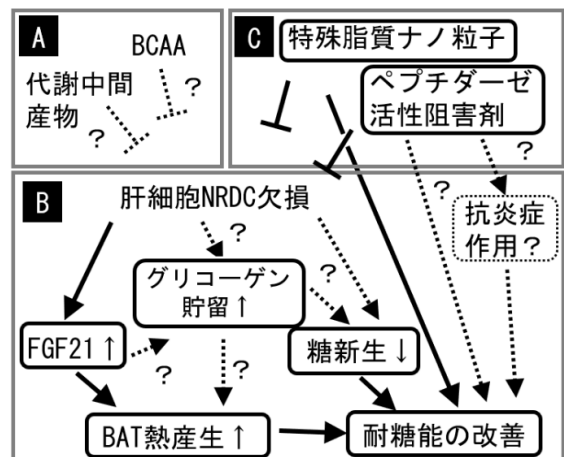
LKO においてグリコーゲン貯留や BAT 熱産生の亢進に加え、FGF21（BAT 熱産生やグリコーゲン合成を亢進させるペプトカイン）産生の増加、糖新生の減弱が起こっていることが明らかになったため、以下の解析を行う。

B1 : NRDC による FGF21 発現制御機構の解明 mRNA 転写と mRNA 分解に着目した解析をする。

B2, B3 : グリコーゲン貯留や糖新生に着目した解析 βclotho (FGF21 共受容体) などのノックダウンにより、グリコーゲン貯留制御機構を明らかにする。また、Gys2 (グリコーゲン合成酵素) のノックダウンなどにより、グリコーゲン貯留が、糖新生などの現象を制御しているか明らかにする。

C : 肝細胞 NRDC が肥満・糖尿病の治療標的になるかの解明

肝細胞特異的 NRDC ノックダウンは、BAT 熱産生の活性化などの LKO の表現型を再現し、肝臓 NRDC が肥満・糖尿病の治療標的となる可能性が示された。また、NRDC のプロテアーゼ活性阻害によっても同様の効果が得られる可能性が示された。今後、最近申請者らが同定した NRDC 特異的プロテアーゼ活性阻害化合物 NPI51 を用いて、NRDC のプロテアーゼ活性阻害が肥満・糖尿病の治療標的となるかを解明する。



研究助成 2023 – 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	滋賀医科大学 薬理学講座
氏 名	池田真也
<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>下線を引く</u>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は含めないこと。 	
1	Matsuda S, Ohno M, Nishi K, <u>Ikeda S</u> , Iwasaki H, Eifuku T, Hiraoka Y, Kimura T, Ono K, Nishi E. Nardilysin in adipocyte regulates insulin sensitivity via HIF1α and PPARγ. Sci Rep. 15, 37415 (2025). 査読あり
2	<u>Ikeda S</u> , Yamashita Y, Morimoto T, Chatani R, Kaneda K, Nishimoto Y, Ikeda N, Kobayashi Y, Ikeda S, Kim K, Inoko M, Takase T, Tsuji S, Oi M, Takada T, Otsui K, Sakamoto J, Ogihara Y, Inoue T, Usami S, Chen PM, Togi K, Koitabashi N, Hiramori S, Doi K, Mabuchi H, Tsuyuki Y, Murata K, Takabayashi K, Nakai H, Sueta D, Shioyama W, Dohke T, Nishikawa R, Ono K, Kimura T. Association Between White Blood Cell Counts at Diagnosis and Clinical Outcomes in Venous Thromboembolism - From the COMMAND VTE Registry-2. Circ J. 89, 592-601, 2025. 査読あり
3	<u>Ikeda S</u> , Yamashita Y, Ono K. Who requires longer-term anticoagulation therapy for venous thromboembolism from the perspective of precision medicine? Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 10, 270-271, 2024. 査読あり
4	<u>Ikeda S</u> , Yamashita Y, Morimoto T, Chatani R, Kaneda K, Nishimoto Y, Ikeda N, Kobayashi Y, Ikeda S, Kim K, Inoko M, Takase T, Tsuji S, Oi M, Takada T, Otsui K, Sakamoto J, Ogihara Y, Inoue T, Usami S, Chen PM, Togi K, Koitabashi N, Hiramori S, Doi K, Mabuchi H, Tsuyuki Y, Murata K, Takabayashi K, Nakai H, Sueta D, Shioyama W, Dohke T, Nishikawa R, Ono K, Kimura T. Subclass phenotypes in patients with unprovoked venous thromboembolisms using a latent class analysis. Thromb Res. 238, 27-36, 2024. 査読あり
5	Batbaatar MA, Kinoshita T, <u>Ikeda S</u> , Nishi K, Iwasaki H, Ganbaatar N, Ohno M, Nishi E. Nardilysin in vascular smooth muscle cells controls blood pressure via the regulation of calcium dynamics. Biochem Biophys Res Commun. 18, 712-713, 2024. 査読あり
6	
7	
8	
9	

様式 4-3②

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	2025年8月	第30回日本病態プロテアーゼ学会 西 清人、大野 美紀子、池田 真也、岩崎 広高、西 英一郎 多機能プロテアーゼによる疾患制御機構の解明と治療応用への展開
2	2024年11月	第98回日本生化学会大会 西 清人、岩崎 広高、池田 真也、大野 美紀子、西 英一郎 ナルディライジンによる肝臓・褐色脂肪組織連関の解明（ポスター）
3		
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		