

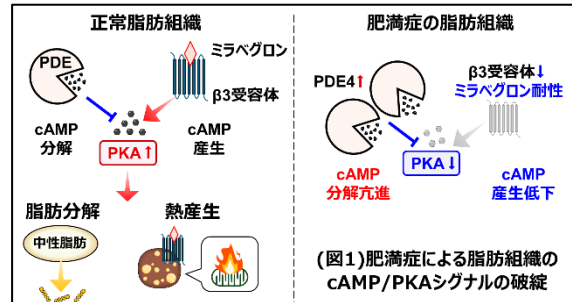
研究助成 2023 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

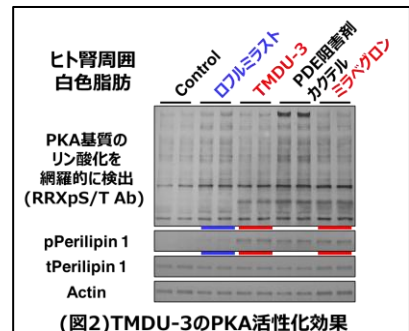
現 所 属	東京科学大学茨城県腎臓疾患地域医療学講座
氏 名	藤木 珠美
研究テーマ	長期 PKA 活性化に着目した肥満症の治療薬開発および病態解明

- 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)

脂肪細胞でβ3 受容体を介して cAMP/PKA シグナルが活性化されると、白色脂肪では脂肪分解が褐色脂肪では熱産生が促進する（図 1）。しかし、肥満状態の白色脂肪細胞では、cAMP/PKA シグナルの活性化が障害され、カテコラミン刺激に対する脂肪分解応答が著しく低下する。申請者は、**肥満における cAMP/PKA シグナルの破綻の原因が、β3 受容体の発現低下（cAMP 産生低下）と PDE4D の発現上昇（cAMP 分解亢進）であることを解明した。**そこで、PDE 阻害薬に着目して構造類似化合物のスクリーニングを行い、**脂肪組織の PKA を強力に活性化する新規化合物 TMDU-3 を見出した。**TMDU-3 の活性は脂肪組織で既に有効性の報告されているロフルミラスト（PDE4 阻害薬）よりも強力であり、ヒト白色脂肪においても有効であった（図 2）。



現上昇（cAMP 分解亢進）であることを解明した。そこで、PDE 阻害薬に着目して構造類似化合物のスクリーニングを行い、**脂肪組織の PKA を強力に活性化する新規化合物 TMDU-3 を見出した。**TMDU-3 の活性は脂肪組織で既に有効性の報告されているロフルミラスト（PDE4 阻害薬）よりも強力であり、ヒト白色脂肪においても有効であった（図 2）。



肥満症では、肥大化した脂肪組織から脂肪酸が過剰に産生され、全身に放出される。放出された脂肪酸が非脂肪組織に沈着すると、臓器機能障害（脂肪毒性）を引き起こす。従来、白色脂肪細胞における PKA 活性化は、脂肪分解を促進して全身に脂肪酸を放出するため、脂肪毒性の原因と考えられてきた。しかし、臨床試験においてβ3 受容体アゴニストのミラベグロンを 12 週間内服したところ、血清遊離脂肪酸は増加したにもかかわらず、インスリン分泌能・インスリン抵抗性・筋有酸素能は改善しており、脂肪酸パラドックスが生じていた（J Clin Invest. 2020）。膵臓や筋肉にはβ3 受容体が発現していないため、白色脂肪の長期 cAMP/PKA シグナル活性化が、脂肪組織内の脂質クオリティを改善させ、全身の脂肪毒性が軽減したと考えられた。そこで、申請者が白色脂肪の脂質クオリティを評価すべくリピドミクス解析を実施したところ、TMDU-3 およびミラベグロンは高脂肪食負荷下で白色脂肪の脂質構成比を正常化しており、**白色脂肪の長期 PKA 活性化は脂質クオリティを改善させることがわかった。**申請者は次にこの脂質クオリティ改善の機序を解明すべく、ミラベグロン（cAMP 産生促進）と TMDU-3（cAMP 分解抑制）という異なる機序の PKA 活性化剤を用いて、PKA 機能の回復が脂肪細胞の代謝機能に与える影響を、プロテオミクス・リピドミクスを用いて系統的に解析した。PKA の長期活性化は、Perilipin 1 や HSL のリン酸化を介した脂肪分解能の改善のみならず、脂肪分解・合成・消費を担う複数の分子群の機能を包括的に回復させていた。つまり、**白色脂肪における長期 PKA 活性化は、脂肪酸の分解・消費・合成の各段階を同時に活性化し、脂肪代謝全体の回転を加速させることがわかった。**

現在、長期 PKA 活性化による脂質クオリティ改善効果が、脂肪組織以外の臓器にもたらす影響についても解析しており、すでに腎臓において脂肪毒性を解除することを同定している。今後、腎臓における脂肪毒性解除の機序および長期 PKA 活性化の腎臓病治療効果を検証する予定である。

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	東京科学大学茨城県腎臓疾患地域医療学講座
氏 名	藤木 珠美
<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	Suzuki T, Susa K, Kikuchi H, Nakano Y, Yanagi T, Hara Y, <u>Fujiki T</u> , Ando F, Mandai S, Mori Y, Mori T, Iwasa H, Hata Y, Uchida S, Sohara E. iPSC-based drug discovery identified the Hippo signaling pathway as a therapeutic target in the fibrosis of NPHP1-deficient nephronophthisis. Stem Cell Res Ther. 16(1):489. 2025. 査読あり。
2	Mori M, Mori Y, Nakao Y, Mandai S, Fujiki T , Kikuchi H, Ando F, Susa K, Mori T, Waseda Y, Yoshida S, Fujii Y, Sohara E, Uchida S. Development of Adult Renal Tubular Organoids from Different Human Individuals in a Single Medium. JMA J. 8(1):191-197. 2024. 査読あり。
3	Yanagi T, Kikuchi H, Takeuchi K, Susa K, Mori T, Chiga M, Yamamoto K, Furukawa A, Kanazawa T, Kato Y, Takahashi N, Suzuki T, Mori Y, Carter BC, Mori M, Nakano Y, <u>Fujiki T</u> , Hara Y, Suzuki S, Ando F, Mandai S, Honda S, Torii S, Shimizu S, Tanaka H, Fujii Y, Rai T, Uchida S, Sohara E. ULK1-regulated AMP sensing by AMPK and its application for the treatment of chronic kidney disease. Kidney Int. 106(5):887-906. 2024. 査読あり。
4	Fujimaru T, Mori T, Sekine A, Chiga M, Mandai S, Kikuchi H, Mori Y, Hara Y, <u>Fujiki T</u> , Ando F, Susa K, Iimori S, Naito S, Hanazawa R, Hirakawa A, Mochizuki T, Suwabe T, Ubara Y, Uchida S, Sohara E. Importance of IFT140 in Patients with Polycystic Kidney Disease Without a Family History. Kidney Int Rep. 9(9):2685-2694. 2024. 査読あり。
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

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9月	The 61 st Annual Meeting European Association for the Study of Diabetes. Fujiki T. et al. Long-term activation of cAMP/PKA signaling in WAT improves obesity-related lipotoxicity.
2	2024年6月	第67回日本糖尿病学会年次学術集会。 藤木珠美ら。 脂肪を分解しない熱産生薬の開発は新しい肥満症の治療戦略である。
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		