

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	東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科
氏 名	水之江 雄平
研究テーマ	新たな脂肪細胞が担う代謝機能制御と、肥満症予防への応用
<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。 ● 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） 	
<p>研究背景・目的</p> <p>肥満症は糖尿病や心血管疾患など多くの生活習慣病の基盤病態であるが、「肥満症がどの段階から、どの分子異常を起点として成立するのか」という根本的な問いは未解明である。申請者らはこれまでに、肥満症マウスの白色脂肪組織（WAT）において、リソソーム局在性加水分解酵素であるカテプシン L（CTSL）の活性低下と、それに伴うオートファジー・リソソーム機能破綻が生じることを明らかにしてきた。本研究では、肥満誘導初期に生じるリソソーム機能障害と、脂肪細胞が獲得する「免疫細胞様機能（免疫様脂肪細胞）」に着目し、これらを起点とした肥満症病態形成機構の解明を目的とした。</p> <p>研究方法</p> <p>短期高脂肪食（HFD）負荷マウスおよび遺伝的肥満マウスを用いて脂肪組織を解析し、CD74（p41 アイソフォーム）および CTSL の発現・活性を評価した。さらに、脂肪組織を間質血管画分（SVF）と成熟脂肪細胞画分（AEF）に分画し、p41 発現の細胞由来を検討した。in vitro では、初代脂肪前駆細胞および 3T3-L1 脂肪細胞を用い、IFNγ 刺激や CD74 アイソフォーム操作（p41 ノックダウン、p41/p31 過剰発現）により、免疫様形質およびリソソーム機能変化を解析した。加えて、既報の single-nucleus RNA sequencing（snRNA-seq）データを再解析し、HFD 条件下の脂肪細胞クラスターにおける免疫関連遺伝子発現を検証した。</p> <p>主な研究成果</p> <p>短期 HFD 負荷後 1 週という肥満誘導の極めて初期段階から、WAT において CTSL 活性低下が認められた。一方、同時期にリソソーム量は増加しており、機能的リソソーム障害が初期イベントであることが示唆された。また、CD74（特に p41）の発現は短期 HFD 負荷および遺伝的肥満マウスで増加しており、この増加は SVF のみならず成熟脂肪細胞画分（AEF）でも確認された。Flow cytometry 解析では、短期 HFD 条件下で成熟脂肪細胞に限局して MHC class II 陽性細胞が増加していた。in vitro 解析では、IFNγ 刺激により脂肪細胞で CD74 および MHC class II 関連遺伝子が著明に誘導され、同時に CTSL 活性型タンパク質が低下した。さらに、p41 特異的ノックダウンにより CTSL 活性が回復し、p41 のみの過剰発現では NF-κB 関連炎症マーカーが増加した一方、p31 過剰発現では変化が認められなかった。snRNA-seq 再解析により、HFD 条件下で CD74 を含む MHC class II 関連因子を高発現する脂肪細胞クラスターが同定された。</p> <p>考察・今後の展望</p> <p>本研究は、肥満症病態が脂質蓄積の結果として生じるのではなく、肥満誘導初期に脂肪細胞自身で生じる CD74/p41 依存的リソソーム機能障害を起点として成立する可能性を示した。免疫様脂肪細胞は、炎症を受動的に反映する存在ではなく、病態形成を能動的に駆動する脂肪細胞サブタイプであると考えられる。今後は、脂肪組織特異的に CD74 機能を制御する in vivo モデルを用い、肥満誘導初期からのリソソーム機能、炎症応答、代謝異常との因果関係を体系的に検証することで、免疫様脂肪細胞を標的とした新たな肥満症予防・治療戦略への展開を目指す。</p>	

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	東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科
氏 名	水之江 雄平
<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、自分の名前の下線を引くこと。 ● 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アブストラクトは含めないこと。 	
1	Yuina Otani, Michiya Kawarai, Masaki Kobayashi, Yuka Nozaki, Rio Uchida, Kyo Tezuka, Miku Yokoyama, <u>Yuhei Mizunoe</u> , Takumi Narita, Hiroshi Haeno, Kanako Miyano, Yasuhito Uezono, Yoshikazu Higami. Identification of a novel MIPEP splice variant with altered substrate-binding properties. Biochemistry and biophysics reports 44 102329-102329 2025 年 12 月 (査読あり)
2	Kazuki Hachiya, <u>Yuhei Mizunoe</u> , Joo-Joo Yang, Yuki Uchida, Hiroto Fukai, Tatsuhiko Esashi, Yuka Nozaki, Seiya Mizuno, Satoru Takahashi, Masaki Kobayashi, Yoshikazu Higami. PARIS/ZNF746 DNA-binding domain deficiency promotes adipose tissue hyperplasia and hepatic lipid accumulation. Scientific reports 15(1) 36095-36095 2025 年 10 月 15 日 (査読あり)
3	Yuka Nozaki, <u>Yuhei Mizunoe</u> , Masaki Kobayashi, Yoshikazu Higami. WW Domain-Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase 1 (WWP1) as a Factor in Obesity-Related Metabolic Disorders: Emerging Molecular Mechanisms in Metabolic Tissues. International Journal of Molecular Sciences 2025 年 9 月 19 日 (査読あり)
4	Mamiko Ishimatsu, Kanari Taki, Asuka Hayami, Komachi Kato, Yuka Nozaki, <u>Yuhei Mizunoe</u> , Takumi Narita, Ryoichi Mori, Yoshikazu Higami, Masaki Kobayashi. Co-overexpression of the caloric restriction-induced mitochondrial factors PGC-1 α and MIPEP upregulates Phospho1 expression in adipocytes. FEBS open bio 2025 年 6 月 26 日 (査読あり)
5	<u>Yuhei Mizunoe</u> , Mitsuki Kumagai, Hiroto Fukai, Kazuki Hachiya, Yuina Otani, Yuka Nozaki, Kyo Tezuka, Masaki Kobayashi, Hiroshi Haeno, Koichi Saeki, Yuki Murayama, Hitoshi Shimano, Yoshikazu Higami. Caloric restriction alters NCOA2 splicing to regulate lipid metabolism in subcutaneous white adipose tissue. Biochemical and Biophysical Research Communications 765(151871) 2025 年 6 月 (査読あり)
6	Yuka Nozaki, Yuko Ose, Chinatsu Ohmori, <u>Yuhei Mizunoe</u> , Masaki Kobayashi, Akiyoshi Saitoh, Yoshikazu Higami. Depletion of WWP1 Increases Adrb3 Expression and Lipolysis in White Adipose Tissue of Obese Mice. International Journal of Molecular Sciences 2025 年 4 月 29 日 (査読あり)
7	Yuka Nozaki, Masaki Kobayashi, Tomoyoshi Fukuoh, Mamiko Ishimatsu, Takumi Narita, Kanari Taki, Yuto Hirao, Shota Ayabe, Miku Yokoyama, Yuina Otani, Yuhei Mizunoe, Mami Matsumoto, Nobuhiko Ohno, Tomonori Kaifu, Shogo Okazaki, Ryo Goitsuka, Yoshimi Nakagawa, Hitoshi Shimano, Yoichiro Iwakura, Yoshikazu Higami. Mipep deficiency in adipocytes impairs mitochondrial protein maturation and leads to systemic inflammation and metabolic dysfunctions. Scientific Reports 15(1) 2025 年 4 月 14 日 (査読あり)
8	Yuka Nozaki, Fumika Suwa, Kazuhiro Furuya, Masahiro Komeno, Shunsuke Hoshino, Yuhei Mizunoe, Kyohei Higashi, Masaki Kobayashi, Yoshikazu Higami. The effects of WWP1 overexpression on the golgi apparatus stress response and proteoglycan production in adipocytes. Scientific reports 14(1) 29004-29004 2024 年 11 月 22 日 (査読あり)



9	<p>Yasuhisa Furuta, Yoshinori Osaki, Yoshimi Nakagawa, Song-lee Han, Masaya Araki, Akito Shikama, Nami Ohuchi, Daichi Yamazaki, Erika Matsuda, Seitaro Nohara, Yuhei Mizunoe, Kenta Kainoh, Yasuhito Suehara, Hiroshi Ohno, Yoshinori Takeuchi, Takafumi Miyamoto, Yuki Murayama, Yoko Sugano, Hitoshi Iwasaki, Ken-Ichi Hirano, Masahiro Koseki, Shogo Nakano, Hiroaki Tokiwa, Motohiro Sekiya, Naoya Yahagi, Takashi Matsuzaka, Kiyotaka Nakamagoe, Yasushi Tomidokoro, Jun Mitsui, Shoji Tsuji, Hiroaki Suzuki, Hitoshi Shimano. Genetic and Functional Analyses of Patients with Marked Hypo-High-Density Lipoprotein Cholesterolemia. Journal of atherosclerosis and thrombosis 2024年3月28日 (査読あり)</p>
	<p>Kazuki Hachiya, Yusuke Deguchi, Takuro Hirata, Tomoya Arikawa, Hiroto Fukai, Tatsuhiro Esashi, Kota Nagasawa, Yuhei Mizunoe, Yuka Nozaki, Masaki Kobayashi, Yoshikazu Higami. Obesity-induced PARIS (ZNF746) accumulation in adipose progenitor cells leads to attenuated mitochondrial biogenesis and impaired adipogenesis. Scientific reports 13(1) 22990-22990 2023年12月27日 (査読あり)</p>



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		
2		
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		