

第 12 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成） <概要>

現 所 属	東京大学大学院医学系研究科 先進代謝病態学講座
氏 名	平池 勇雄
研究テーマ	NFIA による褐色脂肪組織のクロマチン制御機構およびその病態生理学的意義の解明
<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><u>背景と研究目的</u></p> <p>肥満や 2 型糖尿病などの生活習慣病は全世界に蔓延している。また現存する肥満の薬物治療、外科治療は全て「エネルギー摂取の抑制」を意図しているが、エネルギー収支を平衡させるためには「エネルギー消費の促進」というアプローチも考えられる。褐色脂肪細胞はミトコンドリアにおける uncoupling protein-1(Ucp1)の機能を介して熱を産生しエネルギーを消費する機能を有しており、既に BMI と褐色脂肪細胞の活性が負に相関すること、加齢に伴い褐色脂肪細胞の活性が低下することが報告されている。我々は「エネルギー摂取の抑制」ではなく「エネルギー消費の促進」に基づく生活習慣病の治療標的として期待される褐色脂肪細胞に注目し、その分化を制御する転写因子 NFIA を同定し解析してきた(Hiraike Y., et al. Nature Cell Biology 2017, Hiraike Y., et al. PLoS Genetics 2020)。本研究は生活習慣病の治療標的としての NFIA の位置づけの確立を目指すものである。</p> <p><u>助成期間中の成果</u></p> <p>我々は NFIA が Ucp1 エンハンサー上の cis-regulatory variant を介してマウス近交系における太りやすい系統と太りにくい系統の間の Ucp1 発現の差を規定するメカニズムを同定し(Hiraike Y., et al. iScience 2022)、脂肪細胞特異的 NFIA トランスジェニックマウスの解析から NFIA がミトコンドリアの活性化ならびにエネルギー消費の亢進作用と抗炎症作用の双方を介して抗肥満作用と抗糖尿病作用を発揮することを明らかにした(Hiraike Y., et al. Proceedings of the National Academy of Sciences 2023)。また血管周囲脂肪組織の褐色化が血管障害に対して保護的に作用することを解明した(Adachi Y., Ueda K., Hiraike Y., et al. Nature Communications 2022)。</p> <p>更に年齢、性別、人種、body mass index (BMI)、空腹時血糖値、HbA1c、中性脂肪、総コレステロール、HDL コレステロールの 9 つのパラメータからインスリン抵抗性を予測する機械学習モデルである AI-IR (artificial intelligence-derived insulin resistance) を開発し、インスリン抵抗性が糖尿病や心血管病のみならず 12 種類のがんの発症のリスク因子であることを UK Biobank 約 50 万人のデータから示した(Lee CL., Hiraike Y., et al. Nature Communications accepted)。</p> <p><u>今後の展望</u></p> <p>分子生物学的なメカニズム解析と大規模データの統計解析を統合し、NFIA がエネルギー消費を促進する経路ならびに炎症を抑制する経路のそれぞれをもっとも効果的かつ安全に制御する標的分子を同定することで、褐色脂肪細胞の活性化を介した生活習慣病の治療法に結実することが期待される。</p>	

第 12 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	東京大学大学院医学系研究科 先進代謝病態学講座
氏 名	平池 勇雄
<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。 ● 論文の PDF を添付すること。 ● 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アブストラクトは含めないこと。 	
1	Saito K, Yamauchi T and <u>Hiraike Y*</u> . Circadian regulation of metabolic homeostasis in physiology and disease. The Journal of Biochemistry 2025, online ahead of print 査読有り * Corresponding author
2	GBD 2023 Chronic Kidney Disease Collaborators. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990-2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. The Lancet 2025;406(10518):2461-2482. 査読有り
3	Hiraike Y*. Transcriptional control of brown adipocyte differentiation and function by NFIA: recent perspectives on deciphering metabolic diseases. The Journal of Biochemistry 2025;178(3):147-159. 査読有り * Corresponding author
4	Lee CL, Liu WJ and Hiraike Y*. Reply to Tsai et al.: Exploring the effect of physical activity on cardiovascular outcomes in individuals with diabetes. European Journal of Preventive Cardiology 2025;32(7):618. 査読有り * Corresponding author
5	Lee CL, Yamada T, Liu WJ, Hara K, Yanagimoto S and Hiraike Y*. Interaction between type 2 diabetes polygenic risk and physical activity on cardiovascular outcomes. European Journal of Preventive Cardiology 2024;31(10):1277-1285. 査読有り * Corresponding author
6	Sakurai Y, Kubota N, Takamoto I, Wada N, Aihara M, Hayashi T, Kubota T, Hiraike Y, Sasako T, Nakao H, Aiba A, Chikaoka Y, Kawamura T, Kadowaki T and Yamauchi T. Overexpression of UBE2E2 in mouse pancreatic β -cells leads to glucose intolerance via reduction of the β -cell mass. Diabetes 2024;73(3):474-489. 査読有り

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、本研究助成金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。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 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 12 月	Yuta Hiraike Machine learning-based prediction model of insulin resistance: toward risk stratification, novel biology, and beyond 第 48 回日本分子生物学会年会
2	2025 年 11 月	Yuta Hiraike Machine learning-based prediction model of insulin resistance: Implications for clinical applications and insights into new biology 第 98 回日本生化学会大会
3	2025 年 9 月	平池勇雄 「エネルギー消費の促進」と「慢性炎症の抑制」に基づく生活習慣病の個別化医療を目指した研究 第 26 回応用薬理シンポジウム
4	2025 年 3 月	平池勇雄 Genetic and Epigenetic Regulation of Brown Adipose Tissue and Its Relevance to Diabetes and Obesity 第 28 回アディポサイエンス・シンポジウム
5	2024 年 12 月	平池勇雄 褐色脂肪細胞と肥満・糖代謝 -鍵因子 NFIA の機能解析からバイオバンクの統計解析まで- 第 28 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
6	2024 年 11 月	Yuta Hiraike Reciprocal regulation of thermogenesis and inflammation in brown adipocytes by NFIA 第 47 回日本分子生物学会年会
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	採択済み 1 報	
2	投稿中 1 報	
3	投稿準備中 2 報	