

令和 5 年 3 月 9 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00846

研究課題名(和文)新規糖鎖センサー分子の分子代謝基盤の解明

研究課題名(英文)The study for the molecular metabolic basis of novel glycosylation sensor molecules

研究代表者

泉田 欣彦 (IZUMIDA, Yoshihiko)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：80384410

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本テーマのメカニズムの解明に取り組んだ結果、肝から生合成される分子Xを阻害することにより、肝細胞のエネルギー基質として、糖質であるグリコーゲンと比して中性脂肪を優先的に利用すると同時に、脂肪組織の中 性脂肪分解を促進して脂肪量を減少させ、その脂肪組織を褐色脂肪組織化することができ、これらメカニズムの総和として肝の 酸化亢進と炎症抑制、酸化ストレスの軽減に繋がることを見出した。この知見をもとにPCT国際特許公開を行った。International Application No.:PCT/JP2017/018093
PublicationDate:16.11.201

研究成果の学術的意義や社会的意義

特許取得し開発研究を進めるとともに医薬品開発につなげていく。さらに神経系代謝制御のメカニズムの探求し、さらに代謝を決定する細胞内器質の性状を糖鎖構造による変化から推測可能とする新たな代謝生理学へとつなげ、学術的発展に寄与できるように研究を進める。

研究成果の概要(英文)：The neural pathway via hepatic vagus nerve causes physiological lipolysis based on hepatic glycogen consumption information, in turn translating hepatic metabolism pattern as common nervous system information. As a result of working on the elucidation of this mechanism, by inhibiting the molecule X synthesized from the liver, Triglyceride in adipose tissue is preferentially used as an energy substrate of hepatocytes as compared with glycogen. Moreover the adipose tissue would be reprogrammed into brown adipose tissue. As a sum of these mechanisms, hepatic -oxidation enhancement, inflammation suppression, and oxidative stress reduction could be triggered after the induction of RNAi on the molecule X. Based on this knowledge, PCT international patent was published.

研究分野：代謝学

キーワード：糖鎖 代謝 脂質 非アルコール性脂肪肝炎 免疫難病 神経 ミトコンドリア 酸化ストレス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肥満をベースとする動脈硬化、糖尿病などは未解決であり、「最も身近で、しかし最も世界の人類の脅威となる疾患が肥満である」と2014年にWHO (World Health Organization) からのステートメントが出された。18歳以上における世界人口のうち39%を占める18億人が過体重で、さらに実に13%である6億人が肥満症を既に発症していると報告している。この肥満をベースとする脂質異常症、高血圧や糖尿病、さらにこれらの疾患がクラスター化するなかで、心筋梗塞、脳卒中、胆嚢疾患、関節炎さらには癌発症といった疾患発症のドミノ崩しが惹起される。そのような世界的潮流の中、我々はインスリン抵抗性のメカニズムとして、エネルギー代謝において、脂質の同化に比し、糖・炭水化物同化が過少となること、つまり糖/脂質バランスの乱れ (*Carbohydrate-lipid imbalance*) が重要であることを我々研究グループは提唱してきた (Ide T et al., *Nature cell boil* 2004;6(4):351-7)。この代謝制御を明らかにすることで、各代謝臓器の各論的な側面では語るこのできなかった統合的な制御機構が明らかになると考えられる。

2. 研究の目的

transcriptome 解析から見出された糖鎖パターン認識受容体 X は細胞内に存在するグリコーゲン顆粒をはじめとする種々の長鎖重合多糖を識別し、糖鎖含有物の 1-4、1-6 グルコシド結合切断部位、アモルファス結合切断部位へ選択的に接合するデータを得ている。今は未だ仮説ではあるが、肝臓内のグリコーゲンの糖鎖が切断活性を受けると、糖鎖パターン認識受容体 X が構成性分泌され細胞外へシグナルペプチドとして分泌される新たなメカニズムが示唆される。この新規エネルギー感知メカニズムは“分泌型糖鎖認識レセプター”としてのユニークな機能から発揮されることが示唆され、本知見は AMPK や Sirt などの普遍的な細胞内エネルギーセンサーの新たな発見につながる可能性がある。

3. 研究の方法

肝細胞内のグリコーゲン消費を感知するグリコーゲン量に正相関する糖鎖パターン認識受容体 X は、特異的な 1-4、1-6 グルコシド結合切断部位、アモルファス結合切断部位などの糖鎖分枝構造を認識し、各種糖鎖切断酵素による糖鎖切断により肝分泌型シグナルペプチドとして活性化すると予測される。またその糖鎖切断酵素活性を修飾する細胞外レセプターによる IP₃R 活性化、Ca²⁺シグナルの活性化からの liposome 分泌顆粒成熟および核内転写制御により糖鎖パターン認識受容体 X の活性化や exocytosis が惹起される。これら一連の肝分泌型シグナル伝達因子による神経情報翻訳や形質発現の詳細なメカニズムを解明していく。

4. 研究成果

本テーマのメカニズムの解明に取り組んだ結果、肝から生合成される分子 X を阻害することにより、肝細胞のエネルギー基質として、糖質であるグリコーゲンと比して中性脂肪を優先的に利用すると同時に、脂肪組織の中 性脂肪分解を促進して脂肪量を減少させ、その脂肪組織を褐色脂肪組織化することができ、これらメカニズムの総和として肝の酸化亢進と炎症抑制、酸化ストレスの軽減に繋がることを見出した。この知見をもとに PCT 国際特許公開を行った。International Application No.:PCT/JP2017/018093
PublicationDate:16.11.201

1: Takeuchi Y, Yahagi N, Aita Y, Murayama Y, Sawada Y, Piao X, Toya N, Oya Y, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Nishi M, Kubota M, Izumida Y, Yamamoto T, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Urayama O, Kawakami Y, Iizuka Y, Gotoda T, Itaka K, Kataoka K, Nagai R, Kadowaki T, Yamada N, Lu Y, Jain MK, Shimano H. KLF15 Enables Rapid Switching between Lipogenesis and Gluconeogenesis during Fasting. *Cell Rep.* 2016 Aug 30;16(9):2373-86. doi: 10.1016/j.celrep.2016.07.069. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27545894; PMCID: PMC5031553.

2: Shikama A, Shinozaki H, Takeuchi Y, Matsuzaka T, Aita Y, Murayama T, Sawada Y, Piao X, Toya N, Oya Y, Takarada A, Masuda Y, Nishi M, Kubota M, Izumida Y, Nakagawa Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yagyu H, Kawakami Y, Yamada N, Shimano H, Yahagi N. Identification of human ELOVL5 enhancer regions controlled by SREBP. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 Oct 2;465(4):857-63. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.08.101. Epub 2015 Aug 28. PMID: 26321664.

3: Kato A, Fujimaki Y, Fujimori S, Izumida Y, Suzuki R, Ueki K, Kadowaki T, Hashimoto H. A qualitative study on the impact of internalized stigma on type 2 diabetes self-management. *Patient Educ Couns.* 2016 Jul;99(7):1233-1239. doi: 10.1016/j.pec.2016.02.002. Epub 2016 Feb 8. PMID: 27873575.

4: Shibuta T, Waki K, Tomizawa N, Igarashi A, Yamamoto-Mitani N, Yamaguchi S, Fujita H, Kimura S, Fujiu K, Waki H, Izumida Y, Sasako T, Kobayashi M, Suzuki R, Yamauchi T, Kadowaki T, Ohe K. Willingness of patients with diabetes to use an ICT-based self-management tool: a cross-sectional study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017 Feb 7;5(1):e000322. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000322. PMID: 28243450; PMCID: PMC5304261.

5: Nishi-Tatsumi M, Yahagi N, Takeuchi Y, Toya N, Takarada A, Murayama Y, Aita Y, Sawada Y, Piao X, Oya Y, Shikama A, Masuda Y, Kubota M, Izumida Y, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sekiya M, Iizuka Y, Kawakami Y, Kadowaki T, Yamada N, Shimano H. A key role of nuclear factor Y in the refeeding response of fatty acid synthase in adipocytes. *FEBS Lett*. 2017 Apr;591(7):965-978. doi: 10.1002/1873-3468.12620. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28281280.

6: Hirako S, Wada N, Kageyama H, Takenoya F, Izumida Y, Kim H, Iizuka Y, Matsumoto A, Okabe M, Kimura A, Suzuki M, Yamanaka S, Shioda S. Autonomic nervous system-mediated effects of galanin-like peptide on lipid metabolism in liver and adipose tissue. *Sci Rep*. 2016 Feb 19;6:21481. doi: 10.1038/srep21481. PMID: 26892462; PMCID: PMC4759810.

7: Sawada Y, Izumida Y, Takeuchi Y, Aita Y, Wada N, Li E, Murayama Y, Piao X, Shikama A, Masuda Y, Nishi-Tatsumi M, Kubota M, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sugano Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yagyu H, Kawakami Y, Kadowaki T, Shimano H, Yahagi N. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition on weight loss is partly mediated by liver-brain-adipose neurocircuitry. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Nov 4;493(1):40-45. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.081. Epub 2017 Sep 18. PMID: 28928093.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Piao Xianying, Yahagi Naoya, Takeuchi Yoshinori	4. 巻 592
2. 論文標題 A candidate functional SNP rs7074440 in TCF7L2 alters gene expression through C-FOS in hepatocytes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 422 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.12975	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Murayama Yuki, Yahagi Naoya, Takeuchi Yoshinori	4. 巻 593
2. 論文標題 Glucocorticoid receptor suppresses gene expression of Rev-erb (Nr1d1) through interaction with the CLOCK complex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 423 ~ 432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13328	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Piao X, Yahagi N, Takeuchi Y, Aita Y, Murayama Y, Sawada Y, Shikama A, Masuda Y, Nishi-Tatsumi M, Kubota M, Izumida Y, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sugano Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yagyu H, Kawakami Y, Shimano H.	4. 巻 592(3)
2. 論文標題 A candidate functional SNP rs7074440 in TCF7L2 alters gene expression through C-FOS in hepatocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 422-433.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.12975	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sawada Y, Izumida Y, Takeuchi Y, Aita Y, Wada N, Li E, Murayama Y, Piao X, Shikama A, Masuda Y, Nishi-Tatsumi M, Kubota M, Sekiya M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sugano Y, Iwasaki H, Kobayashi K, Yatoh S, Suzuki H, Yagyu H, Kawakami Y, Kadowaki T, Shimano H, Yahagi N.	4. 巻 493(1)
2. 論文標題 Effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition on weight loss is partly mediated by liver-brain-adipose neurocircuitry.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 40-45.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.12620.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishi-Tatsumi M, Yahagi N, Takeuchi Y, Toya N, Takarada A, Murayama Y, Aita Y, Sawada Y, Piao X, Oya Y, Shikama A, Masuda Y, Kubota M, Izumida Y, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Sekiya M, Iizuka Y, Kawakami Y, Kadowaki T, Yamada N, Shimano H.	4. 巻 591(7)
2. 論文標題 A key role of nuclear factor Y in the refeeding response of fatty acid synthase in adipocytes.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEBS Lett.	6. 最初と最後の頁 965-978.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.12620.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 OBESITY-RELATED DISEASE THERAPEUTIC AGENT BY HEPATIC SECRETORY METABOLIC REGULATOR INHIBITORY ACTION	発明者 Yoshihiko IZUMIDA	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/018093 (2017-05-12)	出願年 2017年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 WO/2017/195901	発明者 Yoshihiko IZUMIDA	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2017/018093	取得年 2017年	国内・外国の別 外国

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------