

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 28 日現在

機関番号：84305

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2012

課題番号：20591106

研究課題名（和文） 核内受容体によるエネルギー代謝調節の分子メカニズムに関する研究

研究課題名（英文） Molecular Mechanism of Transcriptional Regulation on Energy Metabolism by Nuclear Hormone Receptors

研究代表者

田上 哲也（TAGAMI TETSUYA）

独立行政法人国立病院機構（京都医療センター臨床研究センター）・研究室長（分子内分泌代謝）

研究者番号：60273439

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：甲状腺ホルモン受容体, PPAR, 核内受容体, ミトコンドリア脱共役蛋白, 転写制御

1. 研究計画の概要

甲状腺ホルモン受容体(TR)、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)、レチノイド X 受容体(RXR)は、全て核内ステロイドホルモン受容体ファミリーのメンバーである。TR 及び PPAR は、各々 RXR と 2 量体を形成して、標的遺伝子の上流にある特定の部位に結合（共通の DNA 配列 AGGTCA を認識）し、当該リガンドに応答して各々の標的遺伝子の転写を活性化する。各受容体には、複数のアイソフォームが存在するが、その明確な役割分担は不明である。各受容体、各アイソフォームは、お互いに相互作用しうることから、その組み合わせは膨大となり、標的遺伝子毎に極めて多様な作用を発揮していることが想定される。本研究では、これら受容体間、アイソフォーム間の複雑なクロストークを、我々が最近同定した新規 TR アイソフォームも含めて、主としてエネルギー代謝と骨代謝の観点から解明することが目的である。さらに、共通のプラットフォームを用い、受容体アイソフォームをベイトとして、生薬の中からアイソフォーム特異的リガンドを新規に同定する。

2. 研究の進捗状況

新規 TR アイソフォームの生理的・病理的機能解析を行った（学会発表 1, 5-7, 10, 11, 論文 4, 6）。また、TR, PPAR および TSHR の構造解析を行った（学会発表 3, 4, 論文 1, 2, 3, 5）。一部の脂肪酸が TR に対して抑制的に作用する（アンタゴニスト）こと（学会発表 9）および、一部の降圧薬、高脂血症治療薬さらには生薬が、PPAR γ や δ に対して刺激活性をもつ（アゴニスト）ことを見出した（学会発表 2, 8, 12, 13）。

3. 現在までの達成度

各受容体アイソフォームに対する各種薬剤の影響を個別に検討した。また、生薬のうち桂皮に PPAR γ および δ 活性化作用をもつ成分を見出した。

4. 今後の研究の推進方策

以上の成果をふまえ、受容体間、アイソフォーム間のクロストークを検討する。まず、各受容体アイソフォームの標的遺伝子発現に及ぼす各種薬剤および生薬成分の影響を、リアルタイム PCR 法を用いて解析する。さらに、各受容体アイソフォームを共発現し、各標的遺伝子のプロモーターに対する薬剤の影響を検討し、クロストークのメカニズムを明らかにする。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 7 件）

1. Tagami T, Yamamoto Y, Moriyama K, Sawai K, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. A selective peroxisome proliferators-activated receptor γ modulator binds to the receptor in a different fashion from thiazolidinediones. **Endocrinology**: 150:862-870, 2009(査読有)

2. Tagami T, Yamamoto Y, Moriyama K, Sawai K, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. The retinoid X receptor binding to the thyroid hormone receptor: relationship with cofactor binding and transcriptional activity. **J Mol Endocrinol** 42:415-428, 2009(査読有)

3. Simth RB, Sanders J, Evans M, Tagami T, Furmaniak J. TSH receptor-autoantibody

interactions. **Horm Metab Res** 41:448-455, 2009 (査読有)

4. Tagami T, Yamamoto Y, Moriyama K, Sawai K, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. Identification of a Novel Human Thyroid Hormone Receptor beta Isoform as a Transcriptional Modulator. **Biochem Biophys Res Commun** 396:983-988, 2010(査読有)

5. Evans M, Sanders J, Tagami T, Sanders P, Young S, Roberts E, Wilmot J, Hu X, Kabelis K, Clark J, Holl S, Richards T, Collyer A, Furmaniak J, Smith BR. Monoclonal autoantibodies to the TSH receptor, one with stimulating activity and one with blocking activity, obtained from the same blood sample. **Clin Endocrinol (Oxf)** 73:404-412, 2010(査読有)

6. Tagami T, Usui T, Shimatsu A, Beniko M, Yamamoto H, Moriyama K, Naruse M. Aberrant Expression of Thyroid Hormone Receptor beta Isoform May Cause Inappropriate Secretion of TSH in a TSH-Secreting Pituitary Adenoma. **J Clin Endocrinol Metab** 2011 Mar 23. [Epub ahead of print] (査読有)

7. 田上哲也 甲状腺疾患へのアプローチ 臨床に必要な基礎知識 甲状腺ホルモンの作用 **Modern Physician**31(4) 382-384, 2011 (査読無)

[学会発表] (計 13 件)

1. Tagami T, H Yamamoto, Moriyama K, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. Identification of a novel human thyroid hormone receptor β variant that modulates nuclear receptor mediated action. 79th annual meeting of American Thyroid Association. 2008.10.1-5, Chicago

2. Sanders J, Evans M, Tagami T, Roberts E, Hu X, Kabelis K, Richards T, Sanders P, Wilmot J, Young S, Furmaniak J, Smith RB. Two new human monoclonal autoantibodies to the TSH receptor with different biological activities (stimulating and blocking) isolated from a single blood sample. 34th annual meeting of European Thyroid Association, 2009.9.5-9, Lisbon

3. Sanders P, Young S, Sanders J, Evans M, Tagami T, Roberts E, Hu X, Kabelis K, Wilmot J, Clark J, Richards T, Furmaniak J, Smith RB. Isolation of two human monoclonal thyrotropin receptor autoantibody with different biological activity (one stimulating and one blocking) simultaneously from a single patient. 1st joint meeting of the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons and the British Thyroid Association. 2009.11.19-20, London

4. Tagami T, Yamamoto H, Moriyama K, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. Co-agonism of peroxisome proliferator-activated receptors-thiazolidinediones, fibrates and

telmisartan-. 14th International Congress of Endocrinology. 2010.3.26-30, Kyoto

5. Kanamoto K, Tagami T, Yoshida M, Takeuchi Y, Sone M, Miura M, Yasoda A, Tamura T, Arai H, Nakao K. Upstream stimulatory factor and foxa1/2 regulate human type 1 iodothyronine deiodinase gene in the liver. 14th International Thyroid Congress. 2010.9.11-16, Paris

6. 臼井健, 紅粉陸男, 田上哲也, 成瀬光栄, 島津章 TSH 産生下垂体腫瘍における転写因子、転写共役因子の発現 第 18 回間脳下垂体腫瘍学会 2008. 2. 29-3. 1, 福井

7. 田上哲也, 森山賢治, 山本裕之, 臼井健, 沢井邦子, 成瀬光栄 甲状腺ホルモン受容体 (TR) のレチノイド X 受容体 (RXR) 結合 転写共役因子結合と転写活性の関係 第 81 回日本内分泌学会学術総会 2008. 5/16-18, 青森

8. 田上哲也, 山本裕之, 森山賢治, 沢井邦子, 臼井健, 島津章, 成瀬光栄 フィブレートによる PPAR 活性化作用の分子メカニズム 第 82 回日本内分泌学会学術総会 2009. 4. 23-25, 前橋

9. 森山賢治, 山本裕之, 野井亜沙美, 濱口亜紀, 臼井健, 田上哲也 長鎖脂肪酸が甲状腺ホルモンの転写活性に及ぼす影響評価 第 82 回日本内分泌学会学術総会 2009. 4. 23-25, 前橋

10. 田上哲也, 山本裕之, 森山賢治, 紅粉陸男, 臼井健, 島津章, 成瀬光栄 TSH 産生下垂体腺腫における新規甲状腺ホルモン受容体アイソフォームの発現 第 53 回日本甲状腺学会 2010. 11. 11-13, 長崎

11. 森山賢治, 山本裕之, 安宅麻美, 臼井健, 成瀬光栄, 田上哲也 新規甲状腺ホルモン受容体アイソフォーム $\beta 4$ に関する基礎的検討 第 53 回日本甲状腺学会 2010. 11. 11-13, 長崎

12. 田上哲也, 山本裕之, 森山賢治, 臼井健, 島津章, 成瀬光栄 イルベサルタンによる PPAR δ 活性化 第 84 回日本内分泌学会学術総会 2011. 4. 21-23, 神戸

13. 森山賢治, 李娟娥, 山本裕之, 桑村優衣子, 安宅麻美, 田上哲也 漢方薬構成生薬中の PPARs に対する有効成分の探索と効果評価の試み 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 2011. 5. 27-29, 倉敷

[図書] (計 1 件)

(編) 田上哲也, 西川光重, 伊藤公一, 成瀬光栄 甲状腺疾患診療マニュアル 診断と治療社, 東京, 2009

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他] 特になし