

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08582

研究課題名(和文) 褐色/ベージュ脂肪細胞の活性化機構の解明と肥満・糖尿病治療への応用

研究課題名(英文) Mechanistic elucidation of thermogenesis by brown/beige adipocytes and application for the treatment of obesity and diabetes

研究代表者

長谷川 豊 (Hasegawa, Yutaka)

岩手医科大学・医学部・特任准教授

研究者番号：90451559

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：褐色脂肪細胞を活性化させる化合物を同定する目的でスクリーニングを施行し、脂肪細胞における熱産生を亢進させる化合物を4種類同定した。そのうちの1つの化合物の機能と作用機序を進めた。実際に、脂肪細胞における熱産生を亢進させて、抗肥満効果を発揮することが確認できた。さらに、RNAシークエンス法を用いて詳細な機序解明を進めた所、PKA-p38MAPK経路を介していること、新規で熱産生に関連する遺伝子の同定に至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義
新規肥満の候補薬となる化合物を同定できた。同定した化合物の安全性と効果、作用機序を解明した。将来的な新規肥満治療の応用につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We performed the screening to identify compounds that activate thermogenesis in adipocytes and identified four candidate compounds. We elucidated that one compound can serve as a potential therapeutic drug for the treatment of obesity and its related metabolic disorders. A further comprehensive analysis revealed that thermogenic actions by this identified compound were mediated by the PKA-p38 MAPK pathway.

研究分野：肥満・メタボリックシンドローム

キーワード：肥満症 メタボリックシンドローム 脂肪細胞 脱共役タンパク質1

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

全世界的に肥満人口は激増しており、大きな社会問題となっているが、まだ画期的な治療法がないのが現状である。肥満になりやすいヒトは、基礎代謝が落ちている。また、加齢とともに基礎代謝は落ちていき、中年期以降には基礎代謝の低下を背景に内臓脂肪蓄積が進行してくる。基礎代謝を亢進させることが重要であると考えられる。若い10~20歳代の頃のように基礎代謝を上げることができれば、肥満・メタボリック症候群の発症進展を抑制でき、QOLの改善につながると期待される。

2. 研究の目的

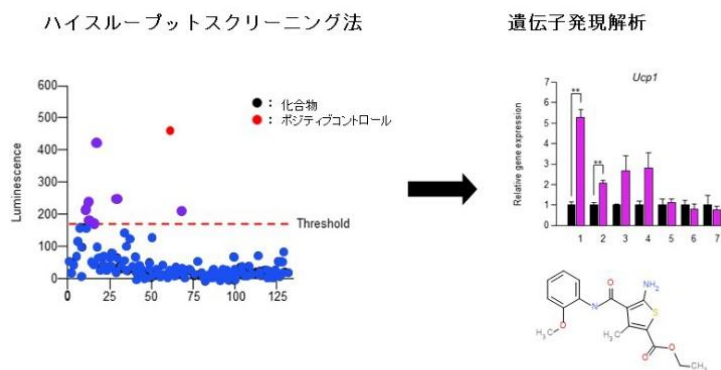
褐色脂肪細胞を誘導・活性化する機序を解明すること、褐色脂肪細胞を活性化させる化合物を同定し、肥満・メタボリックの新規治療に応用することを目指す。

3. 研究の方法

脱共役蛋白質1 (Uncoupling protein 1: UCP1) は、ミトコンドリアの内膜に局在し、脂肪細胞の熱産生に関与するタンパク質である。このUCP1遺伝子領域にルシフェラーゼを組み込んだ培養脂肪細胞を分化誘導し、活性化する(脂肪細胞における熱産生を促進する)化合物をハイスクリーンアップスクリーニング(HTS)法にて探索する。同定した化合物の効果と安全性、詳細な作用機序を解析する。

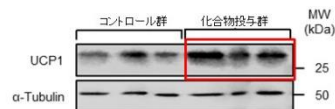
4. 研究成果

スクリーニングならびに遺伝子発現解析にて、脂肪細胞におけるUCP1の発現を亢進させる化合物を4種類同定した。



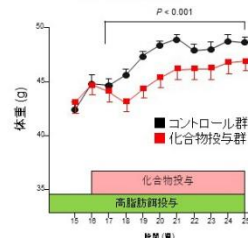
このうちの1つの化合物の効果と作用機序の解析を進めた。実際に、脂肪細胞における熱産生を亢進させること、マウスに投与すると抗肥満効果を発揮することが確認できた。

脱共役蛋白質1(UCP1)発現解析



同定した化合物は、
脱共役蛋白質1の発現を亢進させる

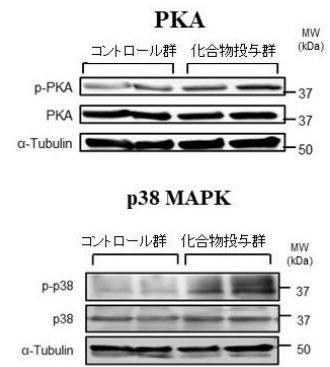
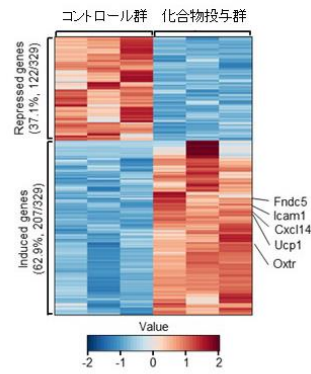
体重の推移



化合物を投与したマウスは、体重増加が抑えられることが確認できた。

さらに、RNA シークエンス法を用いて詳細な機序解明を進めた所、PKA-p38MAPK 経路を介していることが同定された。新規で熱産生に関与する遺伝子の同定に至った。

網羅的な遺伝子発現解析 (ヒートマップ)



網羅的な遺伝子発現解析により、細胞内シグナルのPKA-p38 MAPKシグナル伝達経路が活性化されていることが同定できた。

これらの研究成果は、英文雑誌 *Obesity* (2024 Feb;32(2):324-338.)に公表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shozushima Masaharu, Mori Futoshi, Yashiro Satoshi, Todate Yusuke, Oda Tomoyasu, Nagasawa Kan, Hasegawa Yutaka, Takebe Noriko, Sasaki Makoto, Ishigaki Yasushi	4. 巻 13
2. 論文標題 Evaluation of High Intracranial Plaque Prevalence in Type 2 Diabetes Using Vessel Wall Imaging on 7 T Magnetic Resonance Imaging	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain Sciences	6. 最初と最後の頁 217 ~ 217
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/brainsci13020217	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 該当する
1. 著者名 Sato Ken, Nagasawa Kan, Takebe Noriko, Kinno Hirofumi, Shozushima Masaharu, Onodera Ken, Oda Tomoyasu, Hasegawa Yutaka, Sato Jo, Ishigaki Yasushi	4. 巻 Volume 16
2. 論文標題 Adiponectin Paradox More Evident in Non-Obese Than in Obese Patients with Diabetic Microvascular Complications	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity	6. 最初と最後の頁 201 ~ 212
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/DMSO.S387744	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 該当する
1. 著者名 Hasegawa Yutaka	4. 巻 69
2. 論文標題 New perspectives on obesity-induced adipose tissue fibrosis and related clinical manifestations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 739 ~ 748
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1507/endojrj.EJ22-0035	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 該当する
1. 著者名 Pan Ruping, Yoneshiro Takeshi, Hasegawa Yutaka, Ma Xinran, Chen Yong	4. 巻 13
2. 論文標題 Editorial: Novel therapeutic strategy against obesity by targeting thermogenic fat	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 01 ~ 03
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fendo.2022.1052966	査読の有無 無
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 該当する

1. 著者名 Onodera Ken, Hasegawa Yutaka, Yokota Nozomi, Tamura Shukuko, Kinno Hirofumi, Takahashi Iwao, Chiba Hiraku, Kojima Hirotsu, Katagiri Hideki, Nata Koji, Ishigaki Yasushi	4. 巻 32
2. 論文標題 A newly identified compound activating <sc>UCP1</sc> inhibits obesity and its related metabolic disorders	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Obesity	6. 最初と最後の頁 324 ~ 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/oby.23948	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 該当する

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小野寺謙 長谷川豊 田村淑子 金野寛史 石垣泰
2. 発表標題 抗肥満効果を示す新規化合物の同定と機序の解明
3. 学会等名 第43回日本肥満学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川豊 小野寺謙 石垣泰
2. 発表標題 褐色/ベージュ脂肪細胞の規定因子と活性化機構の解明
3. 学会等名 第44回日本肥満学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	武部 典子 (Takebe Noriko) (30398474)	岩手医科大学・医学部・講師 (31201)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究 分 担 者	石垣 泰 (Ishigaki Yasushi) (50375002)	岩手医科大学・医学部・教授 (31201)	

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