

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08855

研究課題名(和文) 新しく同定された代謝産物センサー分子の分子基盤解明と医療応用

研究課題名(英文) Unraveling and exploitation of novel metabolic system regulated by a metabolite sensor

研究代表者

関谷 元博 (Sekiya, Motohiro)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：50420245

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：新しく同定された代謝産物センサー分子によって制御される代謝システムの解明を行った。各組織ごとの分子基盤を解明する点では肝臓における役割を論文報告し、その他の臓器の役割も投稿、査読中のものが複数、投稿準備段階のものも複数と研究を進めることができた。いずれも肥満病態に新しい知見をもたらすものとなっている。

またこうした代謝産物センサーの役割の他、想定外の役割も同定、解析を進め、新しい医療応用性も含む新知見を得ることができた。この新しい軸においては肥満、メタボリックシンドロームから離れて領域横断的な役割の解明につながった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は従来になかった新しい代謝疾患の病態の考え方をもち、かつ治療応用性といった医療応用性につながるものであり、社会実装の可能性が高い。また同時に見出した新しい分子基盤もやはり社会実装性が高い。これらはこの数年の間といったごく近未来に臨床応用が期待される。代謝は狭義の代謝疾患にとどまらず、幅広い生物学の基盤となっているため、領域横断的な理解、医療応用に発展する可能性が高い。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the metabolic systems regulated by a metabolite sensor that we identified recently. While we unraveled the roles of the metabolite sensor in multiple tissues, we were able to publish a paper regarding the liver biology, and several papers are now in revision. In addition, more findings are almost ready to be submitted. Those findings significantly accelerate our understanding the molecular basis of obesity.

Apart from this, we also identified a novel role of this molecule, that offers translational opportunities as well and paves the way to provide multidisciplinary angles. This aspect of our research could be a groundbreaking discovery in multiple fields.

研究分野：代謝学

キーワード：代謝産物センサー 肥満 メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

肥満によって誘導されるような代謝疾患、とりわけ糖尿病の分子基盤の理解はインスリンのようなホルモンの制御による理解が中心であったが、インスリンの作用の増強は血糖コントロールをなすものの、同化ホルモンであることから肥満や脂肪肝などの脂質の蓄積を助長してしまい、根本的な治療法とはならなかった。またこれまで多数の治療薬が創出されてきたものの、ほとんどがインスリン作用の増強戦略に基づいており、代謝を標的にした治療戦略がほとんど見られない状況であった。

我々はこうした問題を解決すべく新しい方策に基づいて研究を進めることにした。

2. 研究の目的

例えば腫瘍細胞では解糖系が亢進し、さまざまな増殖シグナルを調節したり、あるいは免疫細胞では **killer** 型の細胞や **memory** 型の細胞などの細胞極性の調節も解糖系代謝と酸化的代謝のバランスで調節されていることが報告されるなど、代謝は幅広い生命現象の基盤となっている。我々は代謝産物センサー分子に注目し、代謝の視点から生命現象や病態の理解を進めることとした。予備検討から既報で報告されているピリジンヌクレオチドへの反応性だけでなく、脂質代謝産物にも反応することを明らかにしていた代謝産物センサー分子 **X** を標的に研究を進めることとした。

3. 研究の方法

代謝産物収容ポケット構造を有する分子 **X** に注目し、その役割をタンパクレベルから個体レベルまで解析することとした。

具体的には **in silico** の構造分子生物学や、その裏を取る変異体実験や **differential scanning fluorimetry (DSF)**, **microscale thermophoresis (MST)**などのタンパクリガンド相互作用実験などでタンパクレベルでの代謝産物との結合やその機能的変化を解析した。分子 **X** の活性調節はポケット構造への代謝産物の収容で単量体化、二量体化、あるいは多量体化が誘導され、これが分子 **X** の活性調節の鍵になっていること、その代謝産物との結合構造を明らかにし、構造活性相関を示した。

細胞レベル、個体レベルでは、**ChIP-seq**, **RNA-seq**などのシーケンシング解析やタンパク相互作用などで分子基盤をタンパクレベルから分子 **X** の機能的なアウトプットまでシームレスに明らかにしつつ、組織特異的遺伝子欠損マウスやウイルスを用いた分子 **X** やその変異体の組織特異的過剰発現などを駆使しつつ、動物モデルで表現型や遺伝子発現の解析などを行い仮説の検証を行った。

4. 研究成果

構造学的アプローチなども駆使しながら、分子 **X** はピリジンヌクレオチドや脂質代謝産物を収容するとアロステリックな構造変化が起こり、その活性が調節されることを見出した。また分子 **X** は多彩な代謝関連因子の活性を調節しており、健常状態ではピリジンヌクレオチドを収容することで活性化しており、肥満・メタボリックシンドロームで誘導される遺伝子群の発現を抑制、メタボリックシンドローム発症に防御的に働いていることを見出した。一方で肥満では分子 **X** の活性が代謝的に消失すること、それによって健常状態では抑制されている肥満・メタボリックシンドローム関連遺伝子の発現が増加してくることが病態に重要な役割を果たしていることを見出した。

肝臓における役割は論文発表し、その他の臓器に関する知見も記載時点で複数本の論文が査読中である。それぞれの組織において組織特異的な協働タンパクや、組織特異的なメカニズムがあり、同定次第公表していくことを継続している。分子 **X** の機能調節は代謝産物の結合とその構造的変化、活性調節の変化が基本であるが、組織と病態によっては量の調節が重要であること、またその量の調節の分子基盤も明らかになった(論文査読中)。

これらにより、肥満>脂質代謝産物の増加>分子 **X** の不活性化、あるいは量的な減少>メタボリックシンドローム発症の一連の分子イベントが明らかにされた。

また分子 **X** の当初想定された機能ではない新しい機能も同定し、これは肥満・メタボリックシンドロームを離れて幅広い生命現象に関与することが明らかになった。その分子基盤もかなりの部分を本研究期間に明らかにすることができ、公表準備中である。

これら成果はいずれも医療応用、ヒトへの応用への発展が期待されるものであり、今後継続して研究を展開していく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Kainoh K, Takano R, Sekiya M, Saito K, Sugasawa T, Ma Y, Murayama Y, Sugano Y, Osaki Y, Iwasaki H, Takeuchi Y, Yahagi N, Suzuki H, Miyamoto T, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimano H | 4. 巻 562 |
| 2. 論文標題 CtBP2 confers protection against oxidative stress through interactions with NRF1 and NRF2. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun. | 6. 最初と最後の頁 146-153 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.05.069. | 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 Sekiya M, Kainoh K, Sugasawa T, Yoshino R, Hirokawa T, Tokiwa H, Nakano S, Nagatoishi S, Tsumoto K, Takeuchi Y, Miyamoto T, Matsuzaka T, Shimano H. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 CtBP2 serves as a metabolite sensor orchestrating hepatic glucose and lipid homeostasis. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Nat Commun | 6. 最初と最後の頁 6315 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-26638-5. | 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3件（うち招待講演 2件/うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Motohiro Sekiya |
| 2. 発表標題 CtBP2 serves as a metabolite sensor critically involved in the maintenance of hepatic glucose and lipid homeostasis |
| 3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 関谷 元博、戒能 賢太、斎藤 賢治、島野 仁 |
| 2. 発表標題 NADHと脂肪酸CoA、2つの代謝産物によって制御される代謝産物センサーCtBP2の代謝における役割と意義 |
| 3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 関谷 元博、戒能 賢太、斎藤 賢治、島野 仁 |
| 2. 発表標題 CtBP2 serves as a metabolite sensor critically involved in the maintenance of hepatic glucose and lipid homeostasis |
| 3. 学会等名 第32回 分子糖尿病学シンポジウム |
| 4. 発表年 2021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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
| | | |

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 |
|---------|---------|
| | |