

## 研究開発部門

Department of Research and Development

## 複雑系解析分野

Division of Complex Biosystem Research

教授  
准教授中川 嘉  
金 俊達Prof. Yoshimi Nakagawa  
Assoc. Prof. Jundal Kim

## ◆研究目的

生活習慣病の発症に係る分子メカニズムを解明するとともに、その知見を基に和漢薬による生活習慣病の改善作用を分子レベルで解明することを目的とし研究を行う。

## ◆2021 年度研究概要

## 1. CREBH は栄養飢餓と成長遅延を繋ぐ分子メカニズム

CREBH は絶食時に発現が上昇し、転写因子として機能する。新たに CRISPR/Cas9 システムを用い、活性化 CREBH を組織特異的発現させられるマウス(CREBH flox Tg マウス)を作成した。さらに肝臓で発現するように Albumin Cre Tg マウスと交配し、肝臓特異的 CREBH 過剰発現マウスを作製した。このマウスは生後 1 か月の時点で明らかな成長遅延を示した。CREBH L-Tg マウス血中成長ホルモン(GH)が異常高値、IGF1 がほぼ検出できないレベルであった。この状態は成長ホルモン抵抗性と言える。GH は肝臓に作用し GH 受容体(GHR)から JAK2-STAT5 を活性化し、IGF1 の発現、血中への放出を促進させることで体の成長を促進させる。CREBH L-Tg マウスでは GHR の mRNA の著しい低下に伴い、タンパクレベルではほぼ検出できないレベルであった。CREBH の標的遺伝子の 1 つ FGF21 の過剰発現マウスでも成長ホルモン抵抗性を示し、成長遅延が生じることがすでに報告されている。確かに CREBH L-Tg マウスでは FGF21 の発現上昇が認められた。そのため、CREBH L-Tg マウスで見られる表現型が FGF21 に依存するかを、CREBH L-Tg マウスと FGF21 KO マウスを交配し、確認した。しかしながら、CREBH L-Tg マウスで認められる肝臓での GH シグナル抑制、成長遅延には影響を及ぼさなかった。本研究から CREBH による成長遅延は FGF21 に依存しないメカニズムで、独自の作用によるものであること、CREBH が栄養飢餓と成長遅延を繋ぐ制御因子であることを見出した(Nakagawa *FASEB J* 2021)。

## 2. CREBH による食餌誘導性肝がん発症メカニズム

CREBH KO マウスに長期間、高脂肪・高ショ糖食を負荷すると肝臓でがんが発症するデータを得た。CREBH は肝臓、小腸でのみ発現し、肝臓では脂質代謝を、小腸では脂質吸収を担っていることを明らかにしてきている。現在、肝臓での脂質代謝異常→炎症→線維化の増悪化に対する CREBH の機能の解析、小腸での脂質吸収、構造異常による炎症、腸内細菌叢の変化に対する CREBH の機能を解析している。今後、CREBH 欠損による肝がん発症のメカニズムが解明できれば、生活習慣病を発端とする肝がん発症のメカニズムの解明、CREBH を標的とした肝がん治療薬開発に期待できる。

## 3. SREBP-1 欠損マウスを用いた脂肪肝発症メカニズムの解明

SREBP-1 にはスプライシングバリンとして SREBP-1a と SREBP-1c が存在する。SREBP-1c が生理学的に主要であり、脂質合成に関わる酵素群の発現を制御する。一方、SREBP-1a の機能については注目されてこなかった。我々は SREBP-1a の組織特異的 KO マウスを作成し、食餌誘導性の脂肪肝に対する機能を解析した。肝臓、マクロファージで SREBP-1a を欠損するマウスに対し、メチオニン・コリン欠損食を負荷し、脂肪肝を発症させた。どちらの KO マウスでも脂肪肝から派生する脂肪肝炎が増悪化することを確認した。SREBP-1c は脂質合成を促進させることから、SREBP-1a の欠損では脂肪肝を改善させることを想定していたが、実際には脂肪肝から肝炎を惹起する予想外の結果を得た(投稿中)。

#### 4. 生活習慣病治療効果を持つ和漢薬の同定

和漢薬ライブラリーを用い、生活習慣病改善に機能する遺伝子の発現を制御する和漢薬の同定を目指し、スクリーニングを行っている。すでに新規活性化因子として和漢薬を同定しており、現在、同定した和漢薬の成分から、活性化の実体物質の同定を試みている。今後は同定した物質による活性化の分子メカニズムを明らかにする。

#### ◆原著論文

- 1) Mizunoe Y, Kobayashi M, Saito H, Goto A, Migitaka R, Miura K, Okita N, Sudo Y, Tagawa R, Yoshida M, Umemori A, Nakagawa Y, Shimano H, Higami Y. Prolonged caloric restriction ameliorates age-related atrophy in slow and fast muscle fibers of rat soleus muscle. *Exp Gerontol*. 2021 Oct 15;154:111519. doi:10.1016/j.exger.2021.111519.
- 2) Kainoh K, Takano R, Sekiya M, Saito K, Sugawara 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. CtBP2 confers protection against oxidative stress through interactions with NRF1 and NRF2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021 Jul 12;562:146-153. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.05.069.
- 3) Nakagawa Y, Kumagai K, Han SI, Mizunoe Y, Araki M, Mizuno S, Ohno H, Matsuo K, Yamada Y, Kim JD, Miyamoto T, Sekiya M, Konishi M, Itoh N, Matsuzaka T, Takahashi S, Sone H, Shimano H. Starvation-induced transcription factor CREBH negatively governs body growth by controlling GH signaling. *FASEB J*. 2021 Jun;35(6):e21663. doi: 10.1096/fj.202002784RR.
- 4) Cho K, Ushiki T, Ishiguro H, Tamura S, Araki M, Suwabe T, Katagiri T, Watanabe M, Fujimoto Y, Ohashi R, Ajioka Y, Shimizu I, Okuda S, Masuko M, Nakagawa Y, Hirai H, Alexander WS, Shimano H, Sone H. Altered microbiota by a high-fat diet accelerates lethal myeloid hematopoiesis associated with systemic SOCS3 deficiency. *iScience*. 2021 Sep 11;24(10):103117. doi: 10.1016/j.isci.2021.103117.
- 5) Fujihara K, Nogawa S, Saito K, Horikawa C, Takeda Y, Cho K, Ishiguro H, Kodama S, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimano H, Sone H. Carrot Consumption Frequency Associated with Reduced BMI and Obesity through the SNP Intermediary rs4445711. *Nutrients*. 2021 Sep 30;13(10):3478. doi: 10.3390/nu13103478.
- 6) Satou-Kobayashi Y, Kim JD, Fukamizu A, Asashima M. Temporal transcriptomic profiling reveals dynamic changes in gene expression of *Xenopus* animal cap upon activin treatment. *Sci Rep*. 2021 Jul 15;11(1):14537. doi: 10.1038/s41598-021-93524-x.
- 7) Dinh TTH, Iseki H, Mizuno S, Iijima-Mizuno S, Tanimoto Y, Daitoku Y, Kato K, Hamada Y, Hasan ASH, Suzuki H, Murata K, Muratani M, Ema M, Kim JD, Ishida J, Fukamizu A, Kato M, Takahashi S, Yagami KI, Wilson V, Arkell RM, Sugiyama F. Disruption of entire *Cables2* locus leads to embryonic lethality by diminished *Rps21* gene expression and enhanced p53 pathway. *Elife*. 2021 May 5;10:e50346. doi: 10.7554/eLife.50346.
- 8) Okajima Y, Matsuzaka T, Miyazaki S, Motomura K, Ohno H, Sharma R, Shimura T, Istiqamah N, Han SI, Mizunoe Y, Osaki Y, Iwasaki H, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Miyamoto T, Aita Y, Takeuchi Y, Sekiya M, Yahagi N, Nakagawa Y, Tomita T, Shimano H. Morphological and functional adaptation of pancreatic islet blood vessels to insulin resistance is impaired in diabetic db/db mice. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2022 Jan 8;1868(4):166339. doi: 10.1016/j.bbdis.2022.166339.
- 9) Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, Kitazawa M, Iwanaga M, Kato K, Watanabe K, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimano H, Sones H. Predictive ability of current machine learning algorithms for type 2 diabetes mellitus - A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2021 Dec 23. doi: 10.1111/jdi.13736.

#### ◆総説

- 1) Nakagawa Y, Araki M, Han SI, Mizunoe Y, Shimano H. CREBH Systemically Regulates Lipid

Metabolism by Modulating and Integrating Cellular Functions. *Nutrients*. 2021 Sep 15;13(9):3204. doi: 10.3390/nu13093204.

- 2) Kasuya Y, Kim JD, Hatano M, Tatsumi K, Matsuda S. Pathophysiological roles of stress-activated protein kinases in pulmonary fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 3;22 (11):6041. doi: 10.3390/ijms22116041.
- 3) Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimano H. CREBH regulation of lipid metabolism through multifaceted functions that improve arteriosclerosis. *J Diabetes Investig* . 2022 Feb 5. doi: 10.1111/jdi.13766.

#### ◆学会報告

(国際学会)

- 1) Masaya Araki, Yoshimi Nakagawa, Song-Iee Han, Yunoug Wang, Yuhei Mizunoe, Takashi Matsuzaka, Naoya Yahagi, Motohiro Sekiya, Hitoshi Shimano. CREB3L3 protects atherosclerosis through increased lipolysis and inhibition of SREBP. The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA2021); 2021 Oct 26; Kyoto.

(国内学会)

- 1) 水之江雄平, 宮本崇史, 中川 嘉, 島野 仁. 筋細胞融合を制御する *de novo* コレステロールの重要性. 第 44 回日本分子生物学会年会 ; 2021 Dec 3 ; 横浜.
- 2) Yunong Wang, Yoshimi Nakagawa, Song-ieee Han, Kae Kumagai, Yuhei Mizunoe, Masaya Araki, Takafumi Miyamoto, Motohiro Sekiya, Takashi Matsuzaka, Hitoshi Shimano. O-GlcNAcylation of CREBH and ChREBP synergistically control hepatic fructose-mediated nutrient metabolism. 第 44 回日本分子生物学会年会 ; 2021 Dec 3 ; 横浜.
- 3) 大野 博, 松坂 賢, 本村香織, 志村拓哉, 水之江雄平, 宮本崇史, 関谷元博, 中川 嘉, 林 昭夫, 島野 仁. 脂肪酸伸長酵素 Elovl6 による神経幹細胞の自己複製能制御機構解明. 第 94 回日本生化学会大会 ; 2021 Nov 3 ; Web.
- 4) 中川 嘉. 栄養飢餓誘導転写因子が制御する栄養代謝メカニズムと生活習慣病改善機構. 第 94 回日本生化学会大会 ; 2021 Nov 3 ; Web.
- 5) 中川 嘉. 動脈硬化における脂質代謝・吸収を司る転写制御メカニズム. 第 53 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 ; 2021 Oct 24 ; 京都.
- 6) 小林夢子, 金 俊達, 深水昭吉, 浅島誠. アクチビン処理下でのツメガエルのアニマルキャップのトランスクリプトーム解析. 第 44 回日本分子生物学会年会 ; 2021 Dec 3 ; 横浜.
- 7) 柳下玲奈, 加藤かざし, 宇田川里奈, 村谷匡史, 金 俊達, 木村圭志. 細胞分裂における SNRNP200 の制御メカニズムの解析-Sororin のスプライシングと中心体制御に機能する-. 第 44 回日本分子生物学会年会 ; 2021 Dec 3 ; 横浜.
- 8) 森 遥佳, 金 俊達, 石田純治, 深水昭吉. 二重酵素活性を有する PRMT8 の活性変異マウスの作製と機能解析. 第 94 回日本生化学会大会 ; 2021 Nov 3 ; Web.
- 9) 中村夏奈子, 金 俊達, 権 哲源, 深水昭吉. 心臓における METTL18 を介したヒスチジンメチル化の生物学的意義の解明. 第 94 回日本生化学会大会 ; 2021 Nov 3 ; Web.
- 10) 笠井郁也, 石田純治, 室町直人, 野口和之, 金 俊達, 深水昭吉. 遺伝子発現プロファイリングから探る, 心腎連関病態の H3 アゴニストによる病態改善メカニズム. 第 94 回日本生化学会大会 ; 2021 Nov 3 ; Web.
- 11) 姚 遠, 金 俊達, 大徳浩照, 室町直人, 石田純治, 深水昭吉. Study on the effect of H179Y one-point mutation in murine PRMT1 on biological functions. 第 94 回日本生化学会大会 ; 2021 Nov 3 ; Web.
- 12) 岸川奈那, 金 俊達, 石田純治, 深水昭吉. 脂肪組織形成における METTL18 を介したヒスチジンメチル化に関する研究. 第 94 回日本生化学会大会 ; 2021 Nov 3 ; Web.

- 13) 田 純治, 松田紘奈, 金 俊達, 深水昭吉. 高血圧妊娠胎仔 FGR の遺伝子発現の特質解析. 第 94 回日本生化学会大会; 2021 Nov 3; Web.
- 14) 橋本美涼, 金 俊達, 村田知弥, 中川 寅, 深水昭吉. PRMT1 欠損は生後の脳においてアストロサイトやミクログリアの活性化を引き起こす. 第 85 回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム; 2021 May 22; Web.

◆共同研究  
(国内)

- 1) 大矢修生 (宇部興産株式会社 ライフサイエンス研究室): 部材を用いる細胞培養研究の応用展開, 2021~

◆研究費取得状況

- 1) 令和 3 年度~令和 6 年度 科学研究費補助金 基盤研究(A) (代表: 中川 嘉)「腸肝連関における脂質代謝異常が誘導する肝がん発症メカニズムの解明」
- 2) 令和 2 年度~令和 3 年度 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽) (代表: 島野仁・筑波大学, 分担: 中川 嘉)「脳形成におけるコレステロール合成系の生理意義の確定と病態への応用」
- 3) 令和 2 年度~令和 4 年度 科学研究費補助金 基盤研究(B) (代表: 樋上賀一・東京理科大学, 分担: 中川 嘉)「スプライシング調節によるエネルギー代謝の最適化を介した寿命制御」
- 4) 平成 31 年度~令和 3 年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) (代表: 岩崎 仁・筑波大学, 分担: 中川 嘉)「非アルコール性脂肪肝発症における肝臓内細胞連関の解明」
- 5) 平成 31 年度~令和 3 年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) (代表: 韓 松伊・筑波大学, 分担: 中川 嘉)「新規 SREBP-1 プロテアーゼ R4 による lipid-sensing 分子機構の解明」
- 6) 平成 31 年度~令和 3 年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) (代表: 牛木隆志・筑波大学, 分担: 中川 嘉)「SOCS3 が制御する高脂肪誘発性 myeloid hematopoiesis の機序」
- 7) 平成 30 年度~令和 4 年度 科学研究費補助金 基盤研究(A) (代表: 藤井宣晴・東京都立大学, 分担: 中川 嘉)「運動の恩恵効果が骨格筋から分泌されるマイオカインによって媒介されることの証明」
- 8) 平成 30 年度~令和 5 年度 AMED CREST (代表: 林 悠・京都大学, 分担: 中川 嘉)「睡眠の質の変化が引き起こす個体の機能低下~睡眠構築の操作によるメカニズムの解明と応用~」
- 9) 2021 年度 帝人ファーマ奨学寄附金 (代表: 中川 嘉)「がんを発症する新規メカニズムの解明」
- 10) 2021 年度 公益財団法人武田科学振興財団 生命科学研究助成 (代表: 中川 嘉)「絶食誘導因子による多面的調節機構を介した全身性脂質代謝メカニズムの解明」
- 11) 2021 年度 第 19 回花王健康科学研究会 助成金 (代表: 中川 嘉)「飢餓誘導調節因子による栄養代謝と生活習慣病の改善」
- 12) 2021 年度 公益財団法人日本応用酵素協会 酵素研究助成 (代表: 中川 嘉)「脂肪肝形成における O-GlcNAcylation によるタンパク安定化と転写因子機能制御」
- 13) 2021 年度 一般財団法人 代謝異常治療研究基金 研究助成金 (代表: 中川 嘉)「過栄養応答脂質代謝調節と肝臓機能老化を繋ぐ新規機構の解明」
- 14) 令和 3 年度~令和 8 年度 AMED CREST (代表: 深水昭吉・筑波大学, 分担: 金 俊達)「不可逆的タンパク質メチル化を介した進行性および加齢性心腎障害の分子基盤」
- 15) 令和 3 年度 宇部興産株式会社寄附金 (代表: 金 俊達)「部材を用いる細胞培養研究の応用展開」
- 16) 令和 3 年度 産学連携共同研究 宇部興産株式会社 (代表: 金 俊達)「部材を用いる細胞培養研究の応用展開」

- 17) 令和3年度（第38回）富山第一銀行財団「研究活動に対する助成」（代表：金 俊達）  
「モデルマウスを ADHD の発症メカニズムの解明と治療戦略の構築」

◆研究室在籍者

学部3年生：鈴木恭平

学部3年生：槌本侑平

学部4年生：松尾和哉

学部4年生：山田泰成