

## 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 (1月～)

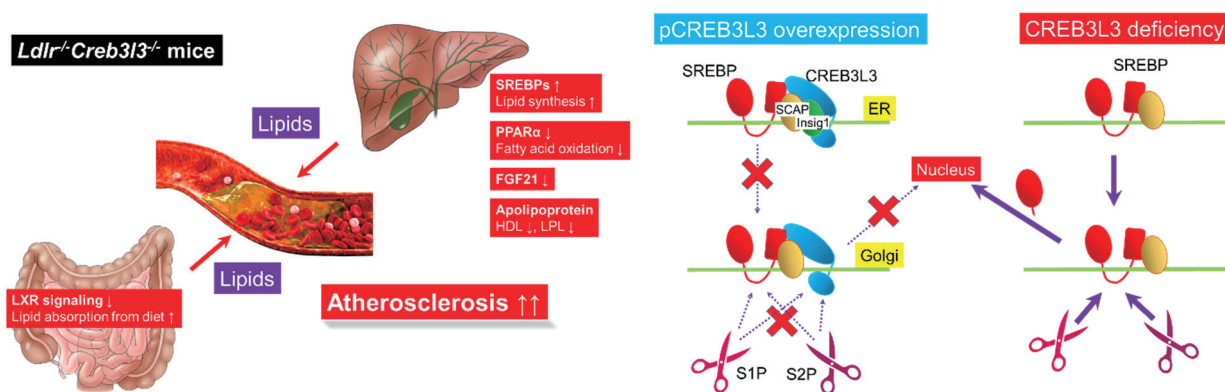
## ◆研究目的

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。

## ◆2020年度研究概要

## 1. CREBHによるSREBPの競合抑制による動脈硬化発症抑制メカニズム

CREBHは肝臓、小腸にのみ発現する転写因子であり、脂質代謝改善に機能する。SREBPは脂質合成を促進し、脂質代謝異常を引き起こす転写因子である。CREBH過剰発現(Tg)、欠損(KO)マウスと動脈硬化モデルマウス(LDLR KOマウス)を交配し、動脈硬化病態を評価した。CREBH Tg/LDLR KOマウスでは動脈硬化は改善し、CREBH KO/LDLR KOマウスでは逆に動脈硬化が増悪化した。CREBHとSREBPはともに膜結合型タンパクとして、小胞体に存在する。本解析からCREBHとSREBPは小胞体上で結合し、活性化に必要な細胞内輸送、核への移行を阻害しあう関係にあることを見出した。この分子活性制御メカニズムが脂質代謝に係る遺伝子発現を制御し、脂質代謝異常、動脈硬化の発症を制御することを明らかにした(Nakagawa *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2020)。今後、CREBHを活性化する薬剤を開発することで、新たな治療戦略の構築が期待できる。



## 2. 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(*in Revision*)。

### 3. 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→線維化の悪化機構に対する 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。

### ◆原著論文

- 1) Kobayashi M., Uta S., Otsubo M., Deguchi Y., Tagawa R., Mizunoe Y., Nakagawa Y., Shimano H., Higami Y.: Srebp-1c/Fgf21/Pgc-1 $\alpha$  Axis Regulated by Leptin Signaling in Adipocytes-Possible Mechanism of Caloric Restriction-Associated Metabolic Remodeling of White Adipose Tissue. *Nutrients*, 12(7):2054,2020. doi:10.3390/nu12072054.
- 2) Matsuzaka T., Kuba M., Koyasu S., Yamamoto Y., Motomura K., Arulmozhiraja S., Ohno H., Sharma R., Shimura T., Okajima Y., Han S.I., Aita Y., Mizunoe Y., Osaki Y., Iwasaki H., Yatoh S., Suzuki H., Sone H., Takeuchi Y., Yahagi N., Miyamoto T., Sekiya M., Nakagawa Y., Ema M., Takahashi S., Tokiwa H., Shimano H.: Hepatocyte ELOVL Fatty Acid Elongase 6 Determines Ceramide Acyl-Chain Length and Hepatic Insulin Sensitivity in Mice. *Hepatology*, 71(5):1609-1625,2020. doi: 10.1002/hep.30953.
- 3) Nakagawa Y., Wang Y., Han S.I., Okuda K., Oishi A., Yagishita Y., Kumagai K., Ohno H., Osaki Y., Mizunoe Y., Araki M., Murayama Y., Iwasaki H., Konishi M., Itoh N., Matsuzaka T., Sone H., Yamada N., Shimano H.: Enterohepatic Transcription Factor CREB3L3 Protects Atherosclerosis via SREBP Competitive Inhibition. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, S2352-345X(20)30183-1, 2020. doi:10.1016/j.jcmgh.2020.11.004.
- 4) Osawa T., Fujihara K., Harada Yamada M., Yamamoto M., Kitazawa M., Matsubayashi Y., Iwanaga M., Yamada T., Seida H., Kodama S., Nakagawa Y., Shimano H., Sone H.: Severity of hypertension as a predictor of initiation of dialysis among study participants with and without diabetes mellitus. *J. Investig. Med., jim-2020-001489*, 2020. doi: 10.1136/jim-2020-001489.

### ◆総説

- 1) 中川 嘉, 島野 仁. 糖尿病: 異所性脂肪に刮目せよ! 肝臓の異常脂肪蓄積. 糖尿病プラクティス, Vol. 37 (4):726-732, 2020 年 7・8 月. 医歯薬出版株式会社.

### ◆学会報告

(国内学会)

- 1) 中川 嘉. 腸管脂質代謝調節を制御する新たな転写調節制御機構の解明. 富山薬学研究会 2020 ; 2020, 11, 15 ; 富山大学.
- 2) 中川 嘉, 王 雨農, 韓 松伊, 水之江 雄平, 荒木雅弥, 関谷元博, 松坂 賢, 島野 仁. 腸肝転写因子 CREBH は SREBP の活性を制御し、動脈硬化発症を抑制する. 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会 ; 2020, 10, 5-16 ; Web 開催.
- 3) 松坂 賢, 久芳素子, 小安さおり, 本村香織, 大野 博, Rahul Sharma, 武内謙憲, 矢作直也, 宮本崇史, 関谷元博, 中川 嘉, 島野 仁. 肝臓特異的 Elovl6 欠損マウスの肝臓では C18-ceramide が減少することによりインスリン感受性が亢進する. 第 63 回日本糖尿病学

会年次学術集会；2020, 10, 5-16；Web 開催.

#### ◆研究費取得状況

- 1) 科学研究費補助金 挑戦的研究(萌芽)(代表：中川 嘉)「組織特異的 KO マウスを用いた SREBP-1a の小腸恒常性維持に対する機能解析」
- 2) 科学研究費補助金 基盤研究(C)(代表：金 俊達)「一酵素・二活性 (PRMT8) の生物学的意義の解明」
- 3) 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」
- 4) 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」
- 5) 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」
- 6) 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」
- 7) 科学研究費補助金 基盤研究(C)(代表：牛木隆志・新潟大学, 分担：中川 嘉)「SOCS3 が制御する高脂肪誘発性 myeloid hematopoiesis の機序」
- 8) 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) 科学研究費補助金 基盤研究(C)特設領域 (代表：岩崎 仁・筑波大学, 分担：中川 嘉)「血中エクソソームの脂質の量と質の変化からの生活習慣病病態の把握」
- 10) 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」
- 11) 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」
- 12) 公益財団法人 上原記念生命科学財団 研究助成金 (代表：中川 嘉)「栄養代謝異常から肝がん発症を繋ぐ栄養応答性制御因子」
- 13) 公益財団法人 先進医薬研究振興財団 循環医学分野研究助成 一般研究助成 (代表：中川 嘉)「腸肝脂質代謝と FGF21 による動脈硬化発症制御機構」
- 14) 公益財団法人 田村科学技術振興財団 上期研究助成金 (代表：中川 嘉)「新規栄養応答性がん関連遺伝子に着目した生活習慣病を起点とする肝がん発症メカニズムの解明」
- 15) 公益財団法人ひと・健康・未来研究財団 研究助成 (代表：中川 嘉)「高脂肪食誘導性肝がんを発症する新規モデルマウスの確立とその発症メカニズムの解明」

#### ◆研究室在籍者

学部3年生：松尾和哉

学部3年生：山田泰成