

研究課題別評価

1 研究課題名:核内受容体コファクターによる脂肪形成の制御

2 研究者氏名:亀井 康富

3 研究の狙い:

核内受容体はステロイドや脂溶性ビタミンをリガンドとする転写因子である。核内受容体は複数のコファクターと蛋白質 蛋白質相互作用し、機能している。本研究者は、さきがけ研究21において、「環境の変化にตอบสนองしてコファクター蛋白質の発現量が変動し、生体外部あるいは内部の環境に適応するシステム」を仮説モデルとして提言した。そして、1)コファクターPGC1 を筋肉等で過剰発現するトランスジェニックマウス(「PGC1 マウス」)の表現型を解析する。2)PGC1 以外にも刺激誘導性のコファクターが存在し機能しているかどうかを検討する、ことを研究の進め方の骨子とした。

4 研究成果:

1)PGC1 について

「PGC1 マウス」は餌をよく食べるがやせていた(「やせの大食い」であった)。また「PGC1 マウス」のエネルギー消費量(酸素消費量)は増大していた。筋肉はエネルギー消費に重要な組織である。「PGC1 マウス」の筋肉における遺伝子発現変化をマイクロアレイ法により網羅的に解析した。その結果、コファクターPGC1 の発現量増加により、核内オーファン受容体 ERR を介して、エネルギー消費に関わる一群の遺伝子が活性化され、代謝の変動が起こっていることが明らかになった。

2)FOXO1 について

コファクターFOXO1 がエネルギー欠乏状態のマウスの骨格筋(絶食、ストレプトゾトシンによる糖尿病)で顕著に発現増加することを見出した。骨格筋における FOXO1 の役割を理解するため、骨格筋で特異的に FOXO1 を生理的な範囲で過剰発現するトランスジェニックマウス(「FOXO1 マウス」)を作成した。「FOXO1 マウス」は野生型のコントロールマウスに比べ体重が少なく、骨格筋の量が減少しており、また筋肉が白色化していた。FOXO1 は骨格筋の量と赤筋繊維の遺伝子発現を負に制御し、廃用性筋萎縮/アトロフィーをひき起こすことが示唆された。

5 自己評価:

さきがけ21の研究を通じて、当初の仮説モデルを主に骨格筋で例証することができた。これはオーファンを含む核内受容体の転写制御機構の新たな経路であり、オーファン受容体がリガンドがない場合に、どのように活性を調節されるかという問題にひとつの解答を提示することができたと考えている。PGC1 マウスの表現型の解析から、骨格筋における PGC1 の発現増加は肥満、さらには糖尿病予防に有効であり、特に副作用も認められなかった。また、FOXO1 の発現誘導が骨格筋のアトロフィーをひき起こすという実験結果は、これまでアトロフィーをひき起こす因子が見つかっていなかったことから、今後、寝たきり等により生じるアトロフィーの予防を目指す上で意義があると考えている。骨格筋はエネルギー消費、運動、糖代謝等に重要な役割を果たす器官である。本研究で得られた成果を手がかりに、さらに詳しい機序の解析を行ない、生活習慣病(肥満・糖尿病)や筋機能の低下に対する薬剤の開発に結びつくように今後研究を進展させたい。

6 研究総括の見解:

核内受容体と相互作用するコファクター蛋白質PGC1 とFOXO1の遺伝子をそれぞれ導入したトランスジェニックマウスを解析し、PGC1 がエネルギー消費に関わる遺伝子の発現を亢進し

て肥らないマウスを作り出し、また、FOXO1の過剰発現は骨格筋量、赤筋繊維形成を促進する遺伝子の発現を抑え、筋萎縮をもたらすことを明らかにした。これらの成果は、肥満の予防、寝たきりによる筋萎縮への対処など生活習慣病や関連症状の予防改善につながる本領域の目的としたものであり、高く評価する。

7 主な論文等：

[論文]

1. Kamei, Y., Suzuki, M., Miyazaki, H., Tsuboyama-Kasaoka, N., Wu, J., Ishimi, Y., and Ezaki, O.: Ovariectomy in mice decreases lipid metabolism-related gene expression in adipose tissue and skeletal muscle with increased body fat. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* (in press)
2. Takahashi, M., Kamei, Y. and Ezaki, O.: Mest/Peg1 imprinted gene enlarges adipocytes and is a marker of adipocyte size *Am. J. Physiol.* 288, E117-124, 2005
3. Hirabayashi, M., Ijiri, D., Kamei, Y., Tajima, A., and Kanai, Y.: Transformation of skeletal muscle from fast to slow-twitch during acquisition of cold tolerance in the chick. *Endocrinol.* 146, 399-405, 2005
4. Kamei, Y., Miura, S., Suzuki, M., Kai, Y., Mizukami, J., Taniguchi, T., Mochida, K., Hata, T., Matsuda, J., Aburatani, H., Nishino, I. and Ezaki, O.: Skeletal muscle FOXO1 (FKHR)-transgenic mice have less skeletal muscle mass, down-regulated type I (slow twitch / red muscle) fiber genes. *J. Biol. Chem.* 279, 41114-41123, 2004
5. Kamei, Y., Mizukami, J., Miura, S., Suzuki, M., Takahashi, N., Kawada, T., Taniguchi, T. and Ezaki, O.: A forkhead transcription factor FKHR up-regulates lipoprotein lipase expression in skeletal muscle. *FEBS Lett.* 536, 232-236, 2003
6. Ikeda, S., Miyazaki, H., Nakatani, T., Kai, Y., Kamei, Y., Miura, S., Tsumoyama-Kasaoka, N. and Ezaki, O.: Up-regulation of SREBP-1c and lipogenic genes in skeletal muscles after exercise training. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 296, 395-400, 2002
7. Takahashi, N., Kawada, T., Yamamoto, T., Gotoh, T., Taimatsu, A., Yokohama, K., Kamei, Y., and Fushiki, T.: Overexpression and ribozyme-mediated targeting of transcriptional coactivators, CBP and p300, revealed their indispensable roles in adipocyte differentiation through the regulation of PPAR-gamma. *J. Biol. Chem.* 277, 16906-16912, 2002

[総説]

1. 亀井康富、江崎治、三浦進司：運動による筋肉の赤筋化、運動不足による白筋化機序。カレントセラピー（ライフメディコム東京）（印刷中）
2. 亀井康富：遺伝子組み換え動物。遺伝子工学の基礎（昭晃堂）（印刷中）
3. 江崎治、亀井康富：老化と運動器。日本医師会雑誌（日本医師会）132, 977-979, 2004
4. 亀井康富、垣塚彰：肥満のモデル動物。現代医療（現代医療社）36, 1181-1886, 2004

[特許]

1. 特願 2004-73806 骨格筋の組成および量を改善する薬剤をスクリーニングする方法。
2. 特願 2002-375432 糖尿病改善薬をスクリーニングする方法。

[招待講演等]

1. 亀井康富：生活習慣病の発症および予防における、骨格筋での核内受容体コファクターの役割。国立精神・神経センター神経研究所セミナー（2005年3月11日）

2. 亀井康富:生活習慣病発症・予防における骨格筋での核内受容体コファクターの機能。東京大学医科学研究所セミナー(2005年2月22日)
3. 亀井康富、三浦進司、江崎治:骨格筋におけるFOXO1の発現増加は、筋量(赤筋)の現象を引き起こす。第27回日本分子生物学会年会ワークショップ(2004年12月10日)
4. Yasutomi Kamei, Shinji Miura, Osamu Ezaki:FOXO1 in Skeletal muscle. The 6th Insulin action symposium (2004年9月25日)
5. 亀井康富:生活習慣病に関わる遺伝子発現調節。京都大学大学院農学研究科セミナー(2004年9月24日)
6. 亀井康富:遺伝子の発現制御と生活習慣病。生化学若手研究者の会、第43回夏の学校(2003年8月9日)
7. 亀井康富:PGC1(PPAR コファクター1)関連分子の機能。東京大学先端科学技術研究センターセミナー(2002年12月20日)
8. 亀井康富:脂肪細胞形成における核内受容体コファクターの役割。大阪大学蛋白質研究所セミナー(2002年11月28日)
9. 亀井康富:核内ホルモン受容体のコファクター。広島大学大学院生物圏科学研究科セミナー(2002年9月20日)