

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目：	基盤研究(B)
研究期間：	2007 ～ 2008
課題番号：	19390245
研究課題名（和文）	新規生活習慣病改善転写因子 TFE3 の多面的代謝作用機構の解析
研究課題名（英文）	Analysis of the pleiotropic effects of TFE3 on metabolic syndrome
研究代表者	
島野 仁（SHIMANO HITOSHI）	
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授	
研究者番号	20251241

研究成果の概要：

肝臓において生活習慣病の治療効果を有する転写因子 TFE3 がエネルギー代謝責任臓器において、糖・脂質代謝を調節し生活習慣病病態の改善に機能するかを検討した。骨格筋および脂肪組織における TFE3 の機能を解析した。TFE3 は骨格筋では T 筋肉内グリコーゲン量の上昇活性、脂肪組織では脂肪分化、蓄積の抑制活性を有する。TFE3 が様々な組織で多面的に生活習慣病の改善に機能することが示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合 計
2007 年度	8,700,000	2,610,000	11,310,000
2008 年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
年度			
年度			
年度			
総 計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 代謝学

キーワード： 転写因子、TFE3、骨格筋、脂肪、遺伝子発現

1. 研究開始当初の背景

欧米先進各国では、脂肪分摂取の増大などから摂取カロリー過剰と運動不足などにより消費カロリーの低下からエネルギー蓄積過剰の状態である肥満とそれに基づくメタボリックシンドロームの患者の増加が深刻な社会問題になっている。日本においても、近年、生

活習慣の欧米化が進み、いわゆる生活習慣病と呼ばれる糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満、動脈硬化症などの患者が急速に増加し、さらにそれら疾患が一個人に集積するメタボリックシンドロームへと発展し、最終的には虚血性心疾患、脳卒中などの動脈硬化性疾患にまで進展する。動脈硬化症は、日本は悪性新生

物(がん)と並び主要な死因となっている。そのため、肥満・メタボリックシンドロームの原因の解明とそれに基づく根本的な予防法や治療法の確立がきわめて重要である。生活習慣病の病態は特定の遺伝子変異というよりはエネルギー代謝遺伝子などの関連遺伝子機能の調節ないしは発現異常として捉えるべきであり、糖脂質代謝におけるエネルギー過剰あるいは消費不足に対する病的破綻状態という視点からエネルギー代謝制御機構の研究を展開してきた。生活習慣病／メタボリックシンドロームの病態の解明と治療法の開発においては、遺伝子発現調節の失調という観点から研究を推進することが重要と考える。

最近、私は生活習慣病に関連する転写因子 TFE3 を見出した。TFE3 は肝臓でのインスリン感受性を制御し糖尿病の発症に大きく関与する IRS-2 の発現を上昇させることでインスリンの感受性を増強し、糖尿病病態の改善を引き起こす。生活習慣病の治療という点で TFE3 は重要な因子であることが明らかとなった。しかし、肝臓以外の他のエネルギー代謝責任臓器での TFE3 の機能は今だ不明である。

2. 研究の目的

本研究では、肝臓において生活習慣病改善能を有する TFE3 の多面的な作用機構から他の各エネルギー代謝責任臓器における影響を明らかにし、個体全体における TFE3 の機能解析へ発展させる。TFE3 のどの機能をどこで増強させることが生活習慣病治療を効果的に行えるか明らかにする。

3. 研究の方法

骨格筋、脂肪組織といったエネルギー代謝調節の責任臓器における TFE3 の機能を解析するため、細胞レベルからマウス個体レベルまでトータルに解析することで生体に対す

る機能を検討した。

(1) in vitro解析

TFE3 の直接的な細胞の機能を解析するため、筋肉細胞 C2C12 および脂肪細胞モデル細胞 3T3-L1 を用いた。TFE3 および TFE3 RNAi の組換えアデノウイルスをようによりそれぞれの遺伝子を細胞へ導入し、その変化を検討した。

(2) in vivo解析

生体における機能解析を行うため、骨格筋的および脂肪組織特異的に TFE3 を発現するトランスジェニックマウスをそれぞれ作製し、生体における機能解析を行った。

4. 研究成果

骨格筋における TFE3 の機能解析

骨格筋特異的 TFE3 トランスジェニックマウスを作製した。このマウスでは、骨格筋内のグリコーゲン量の著しい蓄積が観察された。グリコーゲン合成に関わる遺伝子群、グルコース輸送体 Glut4、グリコーゲン合成酵素 GS の発現量の発現上昇がこの効果を促進していると考えられる。

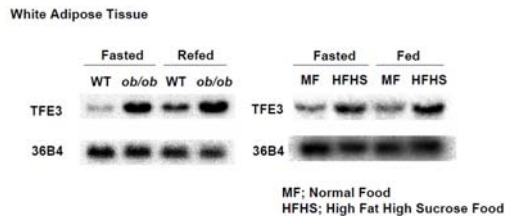
さらに、このマウスに運動を負荷後、インスリンおよびグルコース応答性が増強されており、筋肉の機能の増強が見られた。筋肉の機能増強に関わる遺伝子 PGC-1 α が運動後誘導されており、それによるものと推測される。現在、TFE3 と PGC-1 α による筋肉の機能調節に関し解析を進めている。

脂肪組織における TFE3 の機能解析

TFE3 は生活習慣病マウスの脂肪組織および栄養状態でその発現量が変動する(下図)。

栄養過多の際に発現量が上昇しており、その機能に着目し、脂肪モデル細胞での解析を行った。

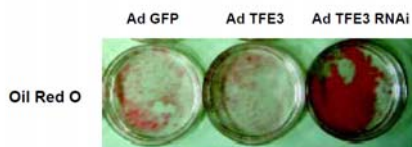
TFE3は脂肪組織では栄養状態で発現を変動させる



脂肪モデル細胞である 3T3-L1 細胞に TFE3 を遺伝子導入すると脂肪細胞の分化が抑制されるのに対し、TFE3 RNAi により遺伝子発現を抑制すると脂肪細胞の分化、脂肪蓄積が著しく増加することから、TFE3 が脂肪細胞の分化のレギュレーターであることが推測された。

TFE3は脂肪細胞3T3-L1の分化抑制する

分化誘導後8日目



さらに、脂肪組織特異的に TFE3 を発現するトランスジェニックマウスを作製した。このトランスジェニックマウスでは低温刺激により、褐色脂肪組織での熱産生を増強する因子 PGC-1α の発現が上昇した。PGC-1α は肝臓や培養細胞で TFE3 を過剰発現した際にその発現量が増加することがすでに明らかとなっており、脂肪組織における熱産生制御に TFE3-PGC-1α が関係することが推測される。脂肪組織では TFE3 は脂肪組織の分化増殖、および熱産生といったエネルギー代謝制に積極に関わることが明らかとなった。

現在、骨格筋については、さらに、糖代謝、運動の観点からトランスジェニックマウス

を使い解析を行っている。また、脂肪組織についても、肥満モデルでの TFE3 の機能をトランスジェニックマウスで解析するとともに、細胞レベルでの脂肪細胞への影響を検討を行っている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

1. Cholesterol accumulation and diabetes in pancreatic beta-cell-specific SREBP-2 transgenic mice: a new model for lipotoxicity. Ishikawa M, Iwasaki Y, Yatoh S, Kato T, Kumadaki S, Inoue N, Yamamoto T, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Kobayashi K, Takahashi A, Yamada N, Shimano H. J Lipid Res. 2008 Dec;49(12):2524-34. 査読有
2. Hormone-sensitive lipase is involved in hepatic cholesteryl ester hydrolysis. Sekiya M, Osuga J, Yahagi N, Okazaki H, Tamura Y, Igarashi M, Takase S, Harada K, Okazaki S, Iizuka Y, Ohashi K, Yagyu H, Okazaki M, Gotoda T, Nagai R, Kadowaki T, Shimano H, Yamada N, Ishibashi S. J Lipid Res. 2008 Aug;49(8):1829-38. 査読有
3. Palmitate impairs and eicosapentaenoate restores insulin secretion through regulation of SREBP-1c in pancreatic islets. Kato T, Shimano H, Yamamoto T, Ishikawa M, Kumadaki S, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Yahagi N, Nakakuki M, Hastay AH, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, Yatoh S, Suzuki H, Sone H, Yamada N. Diabetes. 2008 Sep;57(9):2382-92. 査読有
4. Cyclin-dependent kinase inhibitor, p21WAF1/CIP1, is involved in adipocyte differentiation and hypertrophy, linking to obesity, and insulin resistance. Inoue N, Yahagi N, Yamamoto T, Ishikawa M, Watanabe K, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Takeuchi Y, Kobayashi K, Takahashi A, Suzuki H, Hastay AH, Toyoshima H, Yamada N, Shimano H. J Biol Chem. 2008 Jul 25;283(30):21220-9. 査読有
5. MSREBP1 is required for the induction by glucose of pancreatic beta-cell genes involved in glucose sensing. Diraison F, Ravier MA, Richards SK,

- Smith RM, Shimano H, Rutter GA. J Lipid Res. 2008 Apr;49(4):814-22. 査読有
6. Parasympathetic response in chick myocytes and mouse heart is controlled by SREBP. Park HJ, Georgescu SP, Du C, Madias C, Aronovitz MJ, Welzig CM, Wang B, Begley U, Zhang Y, Blaustein RO, Patten RD, Karas RH, Van Tol HH, Osborne TF, Shimano H, Liao R, Link MS, Galper JB. J Clin Invest. 2008 Jan;118(1):259-71. 査読有
7. Crucial role of a long-chain fatty acid elongase, Elovl6, in obesity-induced insulin resistance. Matsuzaka T, Shimano H, Yahagi N, Kato T, Atsumi A, Yamamoto T, Inoue N, Ishikawa M, Okada S, Ishigaki N, Iwasaki H, Iwasaki Y, Karasawa T, Kumadaki S, Matsui T, Sekiya M, Ohashi K, Hastay AH, Nakagawa Y, Takahashi A, Suzuki H, Yatoh S, Sone H, Toyoshima H, Osuga J, Yamada N. Nat Med. 2007 Oct;13(10):1193-202. 査読有
8. SREBP-1c expression in Schwann cells is affected by diabetes and nutritional status. de Preux AS, Goosen K, Zhang W, Sima AA, Shimano H, Ouwens DM, Diamant M, Hillebrands JL, Rozing J, Lemke G, Beckmann JS, Smit AB, Verheijen MH, Chrast R. Mol Cell Neurosci. 2007 Aug;35(4):525-34. 査読有
9. SREBP-1-independent regulation of lipogenic gene expression in adipocytes. Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Takeuchi Y, Nakagawa Y, Takahashi H, Okazaki H, Iizuka Y, Ohashi K, Gotoda T, Ishibashi S, Nagai R, Yamazaki T, Kadowaki T, Yamada N, Osuga J, Shimano H. J Lipid Res. 2007 Jul;48(7):1581-91. 査読有
10. Protein kinase A suppresses sterol regulatory element-binding protein-1C expression via phosphorylation of liver X receptor in the liver. Yamamoto T, Shimano H, Inoue N, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Takahashi A, Yahagi N, Sone H, Suzuki H, Toyoshima H, Yamada N. J Biol Chem. 2007 Apr 20;282(16):11687-95. 査読有

〔学会発表〕（計4件）

1. 岩崎仁, 島野仁, 中川嘉, 松坂賢, 石井清朗, 小林和人, 矢藤繁, 高橋昭光, 鈴木浩明, 山田信博 骨格筋におけるTFE3の機能解析 BMB2008（第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会合同大会） 2008年12月12日 神戸

2. 岩崎仁, 島野仁, 中川嘉, 松坂賢, 小林和人, 矢藤繁, 高橋昭光, 鈴木浩明, 山田信博 骨格筋特異的に発現するTFE3の解析 第51回日本糖尿病学会年次学術集会 2008年5月22日 東京
3. 中川嘉 肝臓におけるエネルギー代謝調節因子TFE3のメタボリックシンドロームへの作用メカニズム 日本農芸化学会 2008年度会 2008年3月29日 名古屋
4. 中川嘉, 島野仁, 岩崎仁, 松坂賢, 高橋昭光, 鈴木浩明, 山田信博 TFE3による脂肪細胞の分化への影響 第50回日本糖尿病学会年次学術集会 2007年5月26日 仙台

〔その他〕

研究室 HP

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-medicine/endocrinology/research/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

島野 仁 (SHIMANO HITOSHI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・教授
研究者番号 20251241

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

中川 嘉 (NAKAGAWA YOSHIMI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・講師
研究者番号 80361351

松坂 賢 (MATSUZAKA TAKASHI)

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・助教
研究者番号 70400679