

研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	日本大学医学部 内科学系 糖尿病代謝内科学分野
氏 名	山本屋 武
研 究 テ ー マ	肝細胞での摂食・絶食時の代謝応答における Trk-fused gene (TFG) の役割
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 (図表、写真等の貼付を含む) 	
<p>【目的】 Trk-fused gene (TFG) は小胞体から Golgi 体への順方向の輸送を担う COPII 小胞輸送に重要であることが近年報告されてきている分子である (Witte K, et al. Nat Cel Biol. 2011)。一方、ALS 類似疾患である近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー (HMSN-P) を始め、いくつかの神経変性疾患において TFG 遺伝子異常が原因となることも明らかとなってきた。HMSN-P では臨床的に糖尿病・脂質異常症の合併率が高いことが知られており、我々の研究グループでは TFG の代謝における役割に着目し、膵β細胞・脂肪細胞などの各臓器特異的 TFG KO マウスを作製し、その解析を行ってきた。</p> <p>本研究の第一の目的は、肝細胞特異的 TFG KO マウスの解析を通じ、<u>(1) TFG による肝細胞での脂質代謝制御機構、特に脂肪酸酸化におけるその役割を解明することである。</u>また、<u>(2) TFG の発現量は摂食時に増加し、絶食時に低下するが、その発現量制御機構を解明すること</u>も、併せて本研究の目的とした。</p> <p>【方法】 我々の研究グループで樹立した TFG floxed マウスと Alb-Cre マウスを交配することで肝細胞特異的 TFG KO マウスを作製した。通常食・高脂肪食下、また摂食・絶食・再摂食下で解剖を行い、肝内中性脂肪含量や、肝臓における各種遺伝子発現などを検討した。</p> <p>TFG の発現制御機構の解析に当たっては、human TFG promoter を pGL4.10 に cloning した TFG promoter-Luc vector を作製し、luciferase assay を行った。</p> <p>【研究成果】</p> <p><u>(1) 脂肪酸酸化における TFG の役割</u></p> <p>肝細胞特異的 TFG KO マウス (以下 KO) ではコントロール (TFG floxed マウス、以下 f/f) に比較し、通常食・高脂肪食 (8 週間) 負荷下のいずれにおいても肝内中性脂肪含量が有意に増加していた。通常食下において摂食・絶食 (24 時間) 時の肝内中性脂肪含量を検討したところ、摂食時には差がないものの、絶食時に f/f に比べ KO で肝脂肪蓄積が有意に増加することが分かった。</p> <p>そこで、絶食時の脂肪酸酸化関連遺伝子の発現誘導に着目し、検討を行ったところ、f/f に比べ KO で <i>Cpt1a</i>, <i>Pdk4</i>, <i>Fgf21</i> などの誘導が顕著に抑制されていることが分かった。その機序として PPARα活性の低下に加え、COPII 小胞輸送依存的に活性化される転写因子 X の活性低下が示唆された。ただ TFG による転写因子 X の活性制御はむしろ COPII 小胞輸送非依存的な機序を介していることを示唆するデータが得られており、その制御機構を現在解明しているところである。</p> <p><u>(2) 代謝に応答した TFG の発現調節機構の解明</u></p> <p>肝臓において TFG の発現量は摂食により増加するが、その発現制御機構は未解明である。<i>In vivo</i> で甲状腺ホルモン投与により脂肪細胞 TFG の発現量が増加したこと (Yamamotoya T, et al. PNAS Nexus. 2024) から、甲状腺ホルモンによる制御を受けることが知られている転写因子 Y に着目し、Y により TFG promoter 活性が上昇することを見出した。現在その応答配列の同定を進めているところである。</p>	

研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	日本大学医学部 内科学系 糖尿病代謝内科学分野
氏 名	山本屋 武
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。 	
1	Fujishiro M, Nosoko M, Ikeda J, Takeuchi M, <u>Yamamotoya T</u> , Takayama T, Urakami T, Ogawa K, Ishihara H. Acetonemic vomiting: A potential complication of treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists especially in lean type 2 diabetes patients. Diabetol Int. 2024. (in press) 査読有
2	<u>Yamamotoya T*</u> (co-corresponding author), Ohata Y, Akasaka Y, Hasei S, Inoue MK, Nakatsu Y, Kanna M, Yamazaki H, Kushiyaama A, Fujishiro M, Ono H, Sakoda H, Yamada T, Ishihara H, Asano T*. Trk-fused gene plays a critical role in diet-induced adipose tissue expansion and is also involved in thyroid hormone action. PNAS Nexus. 3(4): pgae150, 2024. 査読有
3	Nakatsu Y, Matsunaga Y, Nakanishi M, <u>Yamamotoya T</u> , Sano T, Kanematsu T, Asano T. Prolyl isomerase Pin1 in skeletal muscles contributes to systemic energy metabolism and exercise capacity through regulating SERCA activity. Biochem Biophys Res Commun. 715: 150001, 2024. 査読有
4	Akasaka Y, Hasei S, Ohata Y, Kanna M, Nakatsu Y, Sakoda H, Fujishiro M, Kushiyaama A, Ono H, Matsubara A, Hinata N, Asano T*, <u>Yamamotoya T*</u> (co-corresponding author). Auraptene Enhances AMP-Activated Protein Kinase Phosphorylation and Thereby Inhibits the Proliferation, Migration and Expression of Androgen Receptors and Prostate-Specific Antigens in Prostate Cancer Cells. Int J Mol Sci. 24(21): 16011, 2023. 査読有
5	Kanna M, Nakatsu Y, <u>Yamamotoya T</u> , Kushiyaama A, Fujishiro M, Sakoda H, Ono H, Arihiro K, Asano T. Hepatic Pin1 Expression, Particularly in Nuclei, Is Increased in NASH Patients in Accordance with Evidence of the Role of Pin1 in Lipid Accumulation Shown in Hepatoma Cell Lines. Int J Mol Sci. 24(10): 8847, 2023. 査読有
6	Kanamoto M, Takahagi S, Aoyama S, Kido Y, Nakanishi M, Naito M, Kanna M, <u>Yamamotoya T</u> , Tanaka A, Hide M, Asano T, Nakatsu Y. The expression of prolyl isomerase Pin1 is expanded in the skin of patients with atopic dermatitis and facilitates IL-33 expression in HaCaT cells. J Dermatol. 50(4): 462-471, 2023. 査読有
7	Aoyama S, Kido Y, Kanamoto M, Naito M, Nakanishi M, Kanna M, <u>Yamamotoya T</u> , Asano T, Nakatsu Y. Prolyl isomerase Pin1 promotes extracellular matrix production in hepatic stellate cells through regulating formation of the Smad3-TAZ complex. Exp Cell Res. 425(2): 113544, 2023. 査読有
8	Naito M, Ikeda K, Aoyama S, Kanamoto M, Akasaka Y, Kido Y, Nakanishi M, Kanna M, <u>Yamamotoya T</u> , Matsubara A, Hinata N, Asano T, Nakatsu Y. Par14 interacts with the androgen receptor, augmenting both its transcriptional activity and prostate cancer proliferation. Cancer Med. 12(7): 8464-8475, 2023. 査読有

9	
10	
11	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024/5/17～19	第 67 回日本糖尿病学会年次学術集会 <u>山本屋 武</u> , 大島 侑乃, 迫田 秀之, 藤城 緑, 榎山 暁史, 石原 寿光, 浅野 知一郎 Trk-fused gene (TFG) は脂肪組織の甲状腺ホルモン応答性と高脂肪食負荷時の adipose expansion に重要である
2	2023/5/11～13	第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会 <u>山本屋 武</u> , 大島 侑乃, 赤坂 保行, 迫田 秀之, 藤城 緑, 榎山 暁史, 浅野 知一郎 Trk-fused gene (TFG) の脂肪細胞分化および成熟脂肪細胞における役割の検討
3		
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	TFG の発現制御機構に関し、2024 年度内の投稿を目指す	Journal of Biological Chemistry 誌などを検討中
2	2025 年 5 月	第 68 回日本糖尿病学会年次学術集会にて発表予定
3		
4		
5		
6		