

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 細胞間相互作用と臓器代謝ネットワークの破綻による組織線維化の制御機構の解明と医学応用

(英語) Regulatory Mechanism Underlying Tissue Fibrosis Induced through Local Cell-Cell Interaction and Systemic Organ Network and Its Medical Applications

研究開発担当者 (日本語) 東京医科歯科大学/九州大学、教授、小川佳宏

所属 役職 氏名： (英語) Tokyo Medical and Dental University/Kyushu University, Professor, Yoshihiro Ogawa

実施期間： 平成 28年 4月 1日 ～ 平成 29年 3月 31日

分担研究 (日本語) 細胞間相互作用と臓器代謝ネットワークの破綻により発症する組織線維化の分子機構と医学応用に関する研究

開発課題名： (英語) Regulatory Mechanism Underlying Tissue Fibrosis Induced through Local Cell-Cell Interaction and Systemic Organ Network and Its Medical Applications

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

1) 臓器代謝ネットワークの破綻による NASH の分子機構の解明

研究代表者らは、肥満マウスの肝臓に集積した白血球は接着因子の VCAM-1 を介して肝類洞内皮細胞に浸潤すること、一旦肝臓実質に浸潤した白血球は肝細胞と接触して肝実質細胞の Notch シグナルを介して糖代謝異常を誘導することを明らかにした。以上の研究成果は、肝臓の実質細胞と間質細胞の相互作用を標的とした糖尿病の新しい治療法の開発につながる可能性がある (Cell Rep. 18:

2766–2779, 2017)。一方、長期間の高脂肪食負荷により NASH を誘導する「慢性モデル」と昨年度に確立した「短期モデル」を組み合わせ、肝臓の慢性炎症・線維化の起点となる hCLS を構成するマクロファージの動態を解析し、hCLS 形成や肝臓線維化にはケモカイン受容体 CCR2 依存的に浸潤するマクロファージではなく常在性マクロファージが関与することを明らかにした。

柳田素子教授（京都大学）らのグループとともに、腎臓で線維芽細胞を標識する P0-Cre マウスあるいはストローマ細胞を標識する FoxD1-Cre マウスと Cre 依存性蛍光発色マウスを用いて細胞系譜を追跡した。P0-Cre マウスでは Desmin 陽性細胞（星細胞＋線維芽細胞）の約 20%と一部の内皮細胞や肝実質細胞が標識された。FoxD1-Cre マウスでは Vimentin 陽性細胞の約 5%が標識された。これらのマウスに線維化を誘導し、標識陽性細胞の変化を検討したが、標識細胞には明らかな増加が認められなかった。

箕越靖彦教授（生理学研究所）らのグループとともに、DREADD 法により視床下部において特定のニューロンを活性化し、コリン欠乏・低メチオニン高脂肪食あるいは高脂肪果糖食により誘導される肝臓において肝臓逸脱酵素である ALT と AST の血中濃度が増加と肝臓線維化の亢進を見出した。以上により、肝臓の炎症と線維化の中樞神経制御が示唆された。

2) NASH のバイオマーカーと創薬ターゲット候補分子の探索

研究開発代表者らは、独自に開発した NASH マウスを用いて、特発性肺線維症の治療薬であるピルフェニドンが肝臓脂肪蓄積を変化させずに炎症所見と線維化を著しく抑制すること、これが肝臓の細胞死を抑制による可能性を明らかにした。以上により、既存薬であるピルフェニドンの NASH 治療薬としての適応拡大の可能性が示唆された（*Sci. Rep.* 7: e44754, 2017）。一方、NASH マウスの肝臓から単離したマクロファージを用いた網羅的解析により、hCLS を構成する CD11c 陽性マクロファージ特異的に発現が増加あるいは減少する遺伝子を抽出し、免疫染色法にてこれらの因子が hCLS 特異的に発現することを確認した。複数因子の遺伝子欠損マウスの導入が完了しており、MC4R-KO マウスに対する骨髄移植により NASH の病態形成における意義を検討しつつある。

眞鍋一郎教授（千葉大学）らのグループとともに、RNA-seq 法と ATAC-seq 法により肥満マウスや老化マウスからの骨髄由来マクロファージ、胎児肝臓由来マクロファージ、各種組織マクロファージのトランスクリプトームとエピゲノムを解析した。肥満や老化、組織ごとに特徴的なエピゲノムの相違を見出し、転写・シグナル制御のバイオインフォマティクス解析を行った。肝臓において APDP 類似細胞について、フローサイトメトリーによる解析を行った。以上により、NASH の発症機構の解明における肝臓構成細胞のオミックス解析の重要性が示唆された。

3) バイオマーカーと創薬ターゲット候補分子の機能的意義・臨床的意義の検証

肝線維化の臨床検査として使用されているフィブロスキャンや磁気を用いる MR エラストグラフィにより、hCLS と肝臓線維化の関連を検討するために患者を選定した。対象患者は性別を問わずに 20 歳から 80 歳までとし、肝生検を施行した慢性肝疾患患者のうち、NAFLD100 症例、対照としてウイルス性肝炎、アルコール性脂肪性肝炎 100 症例を目標とした。NAFLD 患者は既に目標の症例数に達しており、単純性脂肪肝から肝硬変と幅広い症例を収集した。対照症例を選定しながら、NAFLD 症例の組織学的解析と臨床データの比較検討を進めている。

英文

1) Molecular pathogenesis of NASH through the dysregulation of metabolic organ network

We demonstrated that liver sinusoidal endothelial cells play an important role in hepatic myeloid cell accumulation via VLA-4-dependent cell-cell adhesion and that myeloid cells, when infiltrated, activates Notch signaling and gluconeogenesis in cultured hepatocytes through cell-cell contact. Our data suggest a mechanism by which physical cell-cell interaction among parenchymal and stromal cells regulates hepatic glucose metabolism, thereby offering potential strategies to treat or prevent obesity-associated diabetes (**Cell Rep.** 18: 2766–2779, 2017). On the other hand, in combination with the original model of human NASH and newly-developed inducible NASH model using MC4R-KO mice, we examined the macrophage dynamics during the progression of NASH. We provided evidence that resident macrophages rather than macrophages infiltrated into the NASH liver in a CCR2-dependent manner play a major role in hCLS formation and liver fibrosis.

In collaboration with Prof. Motoko Yanagita (Kyoto University), using P0-Cre and FoxD1-Cre mice that lineage label resident fibroblasts in the kidney and stromal cells in many tissues, respectively, we performed lineage tracing analysis in the liver. We found that P0-Cre lineage labeled 20% of Desmin-positive cells (stellate cells and portal fibroblasts), some endothelial cells, and hepatocytes, whereas FoxD1-Cre lineage labeled only 5% of Desmin-positive cells. The efficiency of lineage label was almost the same even in the liver with CCl4-induced fibrosis.

In collaboration with Prof. Yasuhiko Minokoshi (Kyoto University), we examined the effect of specific activation of a subset of hypothalamic neurons by DREADD technology on hepatic inflammation and fibrosis. Initially, we presented high fructose and fat diet to mice and stimulated a subset of hypothalamic neurons by DREADD technology. Our data demonstrated that activation of the hypothalamic neurons elevates plasma ALT and AST concentrations and aggravates hepatic inflammation and fibrosis, thus suggesting central regulation of hepatic inflammation and fibrosis.

2) Screening of biomarker and drug target candidates for NASH

Using melanocortin 4 receptor-deficient (MC4R-KO) mice as a mouse model with human NASH-like phenotypes, we demonstrated that pirfenidone (PFD), an antifibrotic drug used clinically for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, markedly attenuates liver fibrosis without affecting metabolic profiles or steatosis. This study also highlights hepatocyte apoptosis as a potential therapeutic target, and suggest that PFD can be repositioned as an antifibrotic drug for human NASH (**Sci. Rep.** 7: e44754, 2017). On the other hand, through comprehensive microarray analysis, we have selected the genes upregulated in the CD11c-positive macrophages isolated from NASH liver. Immunohistochemical analysis also revealed they are specifically expressed in hCLS macrophages. We have already introduced gene-knockout mice deficient in some of the genes, so that we can examine their pathophysiologic role during the development of NASH.

In collaboration with Prof. Ichiro Manabe's group (Chiba University), we performed RNA-seq-based transcriptome analysis of the cells isolated from the liver. We performed RNA-seq-based transcriptome and ATAC-seq-based epigenome analysis of monocytes and macrophages isolated from bone marrow, adipose tissue, liver, heart, and other tissues of lean, obese, and aged mice. We found marked differences in epigenome profiles among different tissues, obesity, and aging, and identified candidate signaling and transcriptional pathways that induce the epigenetic differences. These observations suggest the importance of omics analysis

to understand the cellular mechanism of NASH.

3) Functional and clinical validation of biomarker and drug target candidates for NASH

To assess the relationship between hCLS and liver fibrosis in human NASH by means of FibroScan and MR elastography, we have recruited 20~80-year-old male and female patients with chronic liver diseases. The target numbers of patients with NAFLD and those with chronic viral hepatitis or alcoholic hepatitis as control are both 100. We have already recruited 100 patients with NAFLD, ranging from fatty liver to liver cirrhosis. We will examine the correlation between the clinical and histological data obtained from NAFLD and control patients.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 5 件、国際誌 8 件)

1. K. Shirakabe, T. Omura, Y. Shibagaki, E. Mihara, K. Homma, Y. Kato, A. Yoshimura, Y. Murakami, J. Takagi, S. Hattori, and Y. Ogawa. Mechanistic insights into ectodomain shedding: susceptibility of CADM1 adhesion molecule is determined by alternative splicing and O-glycosylation. **Sci. Rep.** 7: e46174, 2017. (東京医科歯科大学・九州大学・AMED の共同プレスリリース)
2. Y. Miyachi, K. Tsuchiya, C. Komiya, K. Shiba, N. Shimazu, S. Yamaguchi, M. Deushi, M. Osaka, K. Inoue, Y. Sato, S. Matsumoto, J. Kikuta, K. Wake, M. Yoshida, M. Ishii, and Y. Ogawa. Roles of cell-cell adhesion and contact in obesity-induced hepatic myeloid cell accumulation and glucose intolerance. **Cell Rep.** 18: 2766-2779, 2017. (東京医科歯科大学・九州大学・AMED の共同プレスリリース)
3. C. Komiya, M. Tanaka, K. Tsuchiya, N. Shimazu, S. Furuke, Y. Miyachi, K. Shiba, S. Yamaguchi, K. Ikeda, K. Ochi, K. Nakabayashi, K. Hata, M. Itoh, T. Suganami, and Y. Ogawa. Antifibrotic effect of pirfenidone in a mouse model of human nonalcoholic steatohepatitis. **Sci. Rep.** 7: e44754, 2017. (東京医科歯科大学・九州大学・AMED の共同プレスリリース)
4. T. Chiba, E. Ishihara, N. Miyamura, M. Kajita, Y. Fujita, A. Suzuki, Y. Ogawa, and H. Nishina. MDCK cells expressing constitutively active Yes-associated protein (YAP) undergo apical extrusion depending on neighboring cell status. **Sci. Rep.** 6: e 28383, 2016.
5. R. Hachiya, T. Shiihashi, I. Shirakawa, Y. Iwasaki, Y. Matsumura, Y. Oishi, Y. Nakayama, Y. Miyamoto, I. Manabe, M. Tanaka, N. Goda, J. Sakai, T. Suganami, and Y. Ogawa. The H3K9 methyltransferase Setdb1 regulates TLR4-mediated inflammatory response in macrophages. **Sci. Rep.** 6: e28845, 2016.
6. C. Komiya, K. Tsuchiya, K. Shiba, Y. Miyachi, S. Furuke, N. Shimazu, S. Yamaguchi, K. Kanno, and Y. Ogawa. Ipragliflozin improves hepatic steatosis in obese mice and liver dysfunction in type 2 diabetic patients irrespective of body weight reduction. **PLoS ONE** 11: e0151511, 2016.
7. R. Bouchi, Y. Nakano, N. Ohara, T. Takeuchi M. Murakami, M. Asakawa, Y. Sasahara, M. Numasawa, I. Minami, H. Izumiyama, K. Hashimoto, T. Yoshimoto, and Y. Ogawa. Clinical relevance of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) as a simultaneous evaluation of fatty liver disease and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. **Cardiovasc. Diabetol.** 15: e64, 2016.

8. S. Morita, K. Nakabayashi, T. Kawai, K. Hayashi, T. Horii, M. Kimura, Y. Kamei, Y. Ogawa, and K. Hata, and I. Hatada. Gene expression profiling of white adipose tissue reveals paternal transmission of proneness to obesity. **Sci. Rep.** 6: e21693, 2016.
9. 伊藤美智子、小川佳宏：「肥満・糖尿病・メタボリックシンドローム」 **医学のあゆみ** 2016;259(5):463-467 医歯薬出版
10. 宮地康高、土屋恭一郎、小川佳宏：「臓器代謝ネットワークからみた生活習慣病」 **CLINICAL CALCIUM** 2016;26(3):52(392)-58(398) 医薬ジャーナル社
11. 柴久美子、土屋恭一郎、小川佳宏：「代謝疾患における免疫細胞の役割」 **医学のあゆみ** 2016;257(6):591-596 医歯薬出版
12. 酒井建、菅波孝祥、小川佳宏：「内臓脂肪蓄積と炎症」 **カレントセラピー** 2016;34(1):27-32 ライフメディコム
13. 菅波孝祥、田中都、小川佳宏：「慢性炎症のフロンティア」 **Diabetes Frontier** 2016;27(3):309-314 メディカルレビュー社

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 肥満・糖尿病と腸内細菌、口演、小川佳宏、第 50 回糖尿病学の進歩、2016/2/19、国内。
2. メタボリックシンドロームの分子機構、口演、小川佳宏、第 113 回日本内科学会総会講演会、2016/04/16、国内。
3. 慢性炎症からみたメタボリックシンドローム、口演、小川佳宏、第 44 回日本臨床免疫学会総会、2016/9/29、国内。
4. 新しいマウスモデルを用いた NASH 発症機構の解明と医学応用、口演、伊藤美智子、菅波孝祥、小川佳宏、第 37 回日本肥満学会、2016/10/07、国内。
5. 代謝疾患と組織線維化、口演、小川佳宏、CVMW2016 (心血管代謝週間)、2016/12/16、国内。
6. Immunometabolic cell interaction in lifestyle-related diseases、口演、小川佳宏、第 45 回日本免疫学会学術集会、2016/12/06、国内。

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 糖尿病とがんの意外な関係、小川佳宏、第 5 回東京医科歯科大学 糖尿病・内分泌・代謝内科市民公開講座「知っている？糖尿病にかかわる病気」、2016/10/29、国内。
2. 危険な場ちがい脂肪から身を守る方法、小川佳宏、主治医が見つかる診療所 (テレビ東京)、2016/09/12、国内。
3. 「悪い」脂肪減らして健康長寿を、小川佳宏、産経新聞、2016/10/29、国内。
4. 見えにくい第三の脂肪 異所性脂肪、小川佳宏、東京新聞サンデー版、2016/11/13、国内。

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 細胞間相互作用と臓器代謝ネットワークの破綻による組織線維化の制御機構の解明と医学応用

(英語) Regulatory Mechanism Underlying Tissue Fibrosis Induced through Local Cell-Cell Interaction and Systemic Organ Network and Its Medical Applications

研究開発担当者 (日本語)

所属 役職 氏名： (英語)

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 細胞間相互作用の破綻による組織線維化における線維芽細胞の機能的意義に関する研究

開発課題名： (英語) Functional Role of Fibroblasts in Tissue Fibrosis Induced by the Disruption of Cellular Crosstalk

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科 教授 柳田素子

所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University Graduate School of Medicine, Professor, Motoko Yanagita

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 九州大学・大学院医学研究院・小川佳宏 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 4件、国際誌 12件)

1. 小緑翔太, 柳田 素子. 【泌尿器の慢性炎症】慢性腎臓病と炎症. 別冊 Bio Clinica 慢性炎症と疾患. 2016,5(4), 20-25.
2. 近藤 麻紀子, 柳田 素子. 【急性腎障害(AKI)と慢性腎臓病(CKD)] CKD の発症と進展. 臨牀と研究. 2016, 93(7), 934-37.
3. 西山 信吾, 佐藤 有紀, 柳田 素子. 老化と炎症. 腎臓内科・泌尿器科. 2016, 3(4), 402-6.
4. 佐藤 有紀, 柳田 素子. 腎臓と老化. 腎臓内科・泌尿器科. 2016,3(4), 303-7.
5. Shirata N, Ihara K, Yamamoto-Nonaka K, Seki T, Makino S, Oliva Trejo J, Miyake T, Yamada T, Campbell K, Nakagawa T, Mori K, **Yanagita M**, Mundel P, Nishimori K, Asanuma K. “Mechanism of the glomerulosclerosis induced by MAGI-2 deficiency in kidney podocytes”. **J Am Soc Nephrol** In press.
6. Kato Y, Mori K, Kasahara M, Osaki K, Ishii A, Keita P. Mori, ; Toda N, Ohno S, Kuwabara T, Tokudome T, Kishimoto I, Moin A. Saleem, MD, Matsusaka T, Nkao K, Mukoyama M, **Yanagita M**, Yokoi H. “Natriuretic peptide receptor guanylyl cyclase-A pathway counteracts glomerular injury evoked by aldosterone through p38 mitogen-activated protein kinase inhibition” **Sci Rep** In press.
7. Toda N, Mori K, Kasahara M, Ishii A, Koga K, Keita P. Mori, Kato Y, Kuwabara T, Kojima K, Taura D, Sone K, Matsusaka T, Nkao K, Mukoyama M, **Yanagita M**, Yokoi H. “Crucial Role of Mesangial Cell-derived Connective Tissue Growth Factor in a Mouse Model of Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis” **Sci Rep** In press
8. Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, Kimura T, Namba T, Matsuda J, Minami S, Kaimori J, Matsui I, Matsusaka T, Niimura F, **Yanagita M**, Isaka Y. “High fat diet-induced impaired autophagic flux and lysosomal dysfunction contribute to the lipotoxicity in the kidney” **J Am Soc Nephrol** In press
9. Sato Y, Mii A, Hamazaki Y, Fujita H, Nakata H, Masuda K, Nishiyama S, Shibuya S, Haga H, Ogawa O, Shimizu A, Narumiya S, Kaisho T, Arita M, Yanagisawa M, Miyasaka M, Sharma K, Minato N, Kawamoto H, **Yanagita M**. “Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney” **JCI Insight**. 2016;1(11):e87680.
10. Futatsugi K, Tokuyama H, Shibata S, Naitoh M, Kanda T, Minakuchi H, Yamaguchi S, Hayashi K, Minamishima Y, **Yanagita M**, Wakino S, Itoh H. “Obesity-induced kidney injury is attenuated by amelioration of aberrant PHD2 activation in proximal tubules” **Sci Rep**. 2016 Nov 9;6:36533. doi: 10.1038/srep36533.
11. Keita P. Mori, Yokoi H, Kasahara M, Imamaki H, Ishii A, Kuwabara T, Koga K, Kato Y, Toda N, Ohno S, Kuwahara K, Endo T, Nkao K, **Yanagita M**, Mukoyama M, Mori K. “Increase of Total Nephron Albumin Filtration and Reabsorption in Diabetic Nephropathy” **J Am Soc Nephrol**. 2017 Jan;28(1):278-289.
12. Ohno S, Yokoi H, Mori K, Kasahara M, Kuwahara K, Fujikura J, Naito M, Kuwabara T, Imamaki H, Ishii A, Moin A. Saleem, Numeta T, Mori Y, Nkao K, **Yanagita M**, Mukoyama M. “Ablation of the N-type calcium channel ameliorates diabetic nephropathy with improved glycemic control and reduced blood pressure” **Sci Rep**. 2016 Jun 7;6:27192. doi: 10.1038/srep27192.
13. Tsuchida J, Matsusaka T, Tsuchida J, Miura H, Okuno Y, Asanuma K, Nakagawa T, **Yanagita M**, Mori K. “Establishment of Nephtrin Reporter Mice and Use for Chemical Screening” **PLoS One**. 2016 Jun 30;11(6):e0157497.
14. Takaori K, **Yanagita M**. “Insights into the Mechanisms of the Acute Kidney Injury-to-Chronic Kidney Disease Continuum” **Nephron**. 2016;134(3):172-176.
15. Yamamoto T, Takabatake Y, Kimura T, Takahashi A, Namba T, Matsuda J, Kaimori J, Matsui I, Kitamura H, Matsusaka T, Niimura F, **Yanagita M**, Isaka Y, Rakugi H. “Time-dependent dysregulation of autophagy: Implications in aging and mitochondrial homeostasis in the kidney proximal tubule” **Autophagy**. 2016 May 3;12(5):801-13.
16. Takaori K, Nakamura J, Yamamoto S, Nakata H, Sato Y, Takase M, Nameta M, Yamamoto T, Aris N. Economides, Kohno K, Haga H, Sharma K, **Yanagita M**. “Severity and frequency of proximal tubule injury determines renal prognosis” **J Am Soc Nephrol**. 2016 Aug;27(8):2393-406.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Mechanism of AKI to CKD Continuum, 口頭シンポジウム, 柳田 素子, the 53rd ERA-EDTA Congress, Vienna, Austria, 2016/5/23, 国外
2. ESRD 治療の今後, 口頭招聘講演, 柳田 素子, 第 61 回日本透析医学会学術集会・総会, 2016/6/12, 国内
3. 腎線維化の光と影, 口頭シンポジウム, 柳田 素子, 第 37 回日本炎症・再生医学会, 2016/6/16, 国内
4. 老化と炎症, 口頭シンポジウム, 柳田 素子, 第 59 回日本腎臓学会学術総会, 2016/6/18, 国内
5. 基礎研究から新領域 Onconephrology まで, 口頭特別講演, 柳田 素子, 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2016/7/8, 国内
6. Lessons from animal models of AKI to CKD transition. 口頭シンポジウム, 柳田 素子, Annual Meeting of American Society of Nephrology, Chicago, USA, 2016/11/18, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願
該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 細胞間相互作用と臓器代謝ネットワークの破綻による組織線維化の制御機構の解明と医学応用

(英語) Regulatory Mechanism Underlying Tissue Fibrosis Induced through Local Cell-Cell Interaction and Systemic Organ Network and Its Medical Applications

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 臓器代謝ネットワークの中樞神経制御に関する研究

開発課題名： (英語) Role of the Central Nervous System in Metabolic Regulation of Organ Interaction

研究開発分担者 (日本語) 大学共同利用機関法人自然科学研究機構 生理学研究所 教授 箕越靖彦

所属 役職 氏名： (英語) National Institutes of Natural Sciences, National Institute for Physiological Sciences
Professor Yasuhiko Minokoshi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 九州大学・大学院医学研究院・小川佳宏 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1件、国際誌 2件）

1. Hirono S, Lee EY, Kuribayashi S, Fukuda T, Saeki N, Minokoshi Y, Iwanaga T, Miki T. Importance of adult Dmbx1 in long-lasting orexigenic effect of agouti-related peptide. *Endocrinology*. 2016, 157, 245-257.
2. Inagaki-Ohara K, Okamoto S, Takagi K, Saito K, Arita S, Tang L, Hori T, Kataoka H, Matsumoto S, Minokoshi Y. Leptin receptor signaling is required for high-fat diet-induced atrophic gastritis in mice. *Nutrition & Metabolism*. 2016, 13, 7.
3. Minokoshi Y. Hypothalamic control of glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *J Phys. Fitness Sports Med*. 2017, 6, 75-87.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Sato T, Okamoto S, Minokoshi Y. Regulatory role of AMPK in CRH neurons in the PVH in social stress-induced alteration of food selection behavior. The 76th American Diabetes Association Scientific Sessions, 2016/6/10-14, 国外.
2. 岡本土毅、佐藤達也、箕越靖彦. 視床下部室傍核による食物選択行動の調節とストレス応答. 生理学研究所研究会, 第1回食欲・食嗜好の分子・神経基盤研究会, 2016/6/17-18, 国内
3. 岡本土毅、佐藤達也、箕越靖彦. 視床下部室傍核 AMPK による食物選択行動の調節機構. 第1回愛知糖尿病・内分泌研究会, 2016/7/2, 国内.
4. 佐藤達也、岡本土毅、箕越靖彦. 社会的ストレスによる食餌選択行動の変化に及ぼす室傍核 CRH ニューロンの AMPK による調節作用. 第21回アディポサイエンス・シンポジウム, 2016/8/20, 国内.
5. 箕越靖彦. 食物選択行動に関わる視床下部 AMP キナーゼの調節作用. 第6回生理学研究所名古屋大学医学系研究科合同シンポジウム, 2016/9/24, 国内.
6. Minokoshi Y. Regulatory role of AMPK in PVH-CRH neurons in social stress-induced alteration of food selection behavior. Global Summit on Obesity and Diet Management, 2016/9/26-27, 国外.
7. 岡本土毅、佐藤達也、箕越靖彦. 視床下部室傍核 AMPK による食物選択行動の調節とストレス応答. 第37回日本肥満学会, シンポジウム, 2016/10-7-8, 国内.
8. 佐藤達也、岡本土毅、箕越靖彦. 室傍核 CRH ニューロンは AMPK を介して社会的ストレスによる食餌選択行動の変化を制御する. 第37回日本肥満学会, シンポジウム, 2016/10-7-8, 国内.
9. 岡本土毅、佐藤達也、箕越靖彦. 視床下部室傍核 AMPK による食物選択行動の調節機構. 第43回日本神経内分泌学会学術集会, 2016/10/14-15, 国内.
10. 佐藤達也、岡本土毅、箕越靖彦. 視床下部室傍核 CRH ニューロンは AMPK を介して社会的ストレスによる食餌選択行動の変化を制御する. 第43回日本神経内分泌学会学術集会, 2016/10/14-15, 国内.
11. 岡本土毅、佐藤達也、箕越靖彦. 視床下部室傍核 CRH ニューロンは AMPK を介して社会的ストレスによる食餌選択行動の変化を制御する. 第31回日本糖尿病・肥満動物学会, 2017/2/10-11, 国内.
12. Minokoshi Y. Hypothalamic control for dietary carbohydrate and fat preference –Role of AMP-activated protein kinase-. The 32th Joint Annual Conference of Biomedical Science, 2017/3/25-26, 国外.
13. Okamoto S, Sato T, Minokoshi Y. AMPK in the paraventricular hypothalamic nucleus regulates food selection behavior between fat and carbohydrate diet. The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2017/3/28-30, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 箕越靖彦. 肥満基礎研究における今後の課題. 第 37 回日本肥満学会, シンポジウム, 2016/10-7-8, 国内.

(4) 特許出願

該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」研究領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 細胞間相互作用と臓器代謝ネットワークの破綻による組織線維化の制御機構の解明と医学応用

(英語) Regulatory Mechanism Underlying Tissue Fibrosis Induced through Local Cell-Cell Interaction and Systemic Organ Network and Its Medical Applications

研究開発担当者 (日本語)

所属 役職 氏名： (英語)

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 細胞間相互作用と臓器代謝ネットワークにおける炎症関連細胞の機能的意義に関する研究

開発課題名： (英語) Elucidation of the function of inflammation-related cells in the cell-cell communication and organ-metabolic crosstalk

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学・大学院医学研究院・眞鍋一郎

所属 役職 氏名： (英語) Chiba University Graduate School of Medicine, Professor, Ichiro Manabe

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 九州大学・大学院医学研究院・小川佳宏 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌0件、国際誌3件）

1. Hayashi S, Manabe I, Suzuki Y, Relaix F, Oishi Y. Klf5 regulates muscle differentiation by directly targeting muscle-specific genes in cooperation with MyoD in mice. *eLife* 2016, 5, e17462.
2. Oishi Y, Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *Aging Mech Dis* 2016, 2, 16018.
3. Fujiu K, Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, Iwami S, Nakae S, Komuro I, Nagai R, Manabe I. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat Med*, 2017, DOI: 10.1038/nm.4326.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Chronic inflammation in cardiometabolic syndrome, 口頭, Manabe I, RIKEN IMS Summer Program 2016, 2016/6/10, 国内.
2. Immune regulation of the cardiovascular system, 口頭, Manabe I, 第39回日本高血圧学会総会, 2016/10/1, 国内.
3. 心臓－脳－腎臓連携による心臓恒常性の維持と心不全, 口頭, 眞鍋一郎, CVMW2016, 2016/12/16, 国内.
4. Immunometabolic regulation of cardiac homeostasis and heart failure, 口頭, Manabe I, The 19th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience, 2017/1/21, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 脂肪組織炎症における脂肪細胞新生と血管新生, 眞鍋一郎, 再生システムと疾患・癌エピゲノム公開シンポジウム, 2016/9/15, 国内.
2. 第2回リンパ浮腫研究シンポジウム, 眞鍋一郎, リンパ浮腫の新しい分子機序の理解と予防法開発, 2016/7/30, 国内.
3. A brain-heart-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation, Manabe I, The 2nd IMCR Symposium on Endocrine and Metabolism, 2016/11/10, 国内.

(4) 特許出願

該当なし