

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) 代謝疾患克服のための臓器間ネットワーク機構の統合的機能解明

(英語) Holistic Investigation of the Inter-Organ Communication Systems Responsible for Metabolic Homeostasis and Disorders

研究開発担当者 (日本語) 東北大学 大学院医学系研究科 教授 片桐 秀樹

所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine, Professor, Hideki Katagiri

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) 臓器間ネットワーク機構の統合的機能解明とその制御

開発課題名： (英語) Holistic Investigation and Control of the Inter-Organ Communication Systems

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

1) 高コリン・コレステロールを負荷したマウスを用い、脂肪肝状況における HIF1 α の活性化がコレステロール胆石の形成や胆のうの炎症の引き金になることを見出した。さらにこの分子メカニズムとして、HIF1 α の下流で水チャネルアควアポリン 8 の発現が抑制されることで、胆汁の濃縮が起こることが重要であることを解明した。

2) ヒトでの脂肪肝生検サンプルを用いて HIF1 α やその下流分子を検討したところ、胆石を有する脂肪肝患者ではそうでない脂肪肝患者に比べ HIF 1 α 経路の有意な発現上昇を認めた。このことから、1 で明らかとなった胆石誘導の機序がメタボリックシンドロームの際にコレステロール胆石が増加する機序として重要であることが示された。

3) 骨髄移植による膵 β 細胞再生モデルの分子機序の解明を進め、骨髄細胞から分泌されるエクソソームに含まれる miRNA から、膵 β 細胞を増殖させる働きのあるもの miR106b と miR222 を同定した。さらに、これらの miRNA 化合物をマウスに静脈注射することで、ストレプトゾトシン投与後の膵 β 細胞の傷害からの顕著な回復と血糖値の改善が認められた。

英文

1. We discovered that hypoxia-inducible factor 1 α (HIF 1 α) which is up-regulated in steatotic livers triggers cholesterol gallstone formation and gallbladder inflammation. We further elucidate the molecular mechanism. HIF 1 α activation suppresses aquaporin 8 expression, leading to condensation of the bile.

2. We analyzed expressions of HIF 1 α and downstream target molecules in the liver biopsy samples obtained from patients with hepatic steatosis and found significant up-regulation of these HIF 1 α -related molecules in patients with gallstones. These findings indicate the importance of hepatic HIF 1 α activation in gallstone formation in HUMAN steatotic livers.

3. We comprehensively screened exosomal miRNAs in sera obtained from mice receiving bone marrow transplantation and identified two up-regulated miRNAs, miR106b and miR222, which are involved in BMT-induced pancreatic β cell regeneration. We further discovered that intravenous administration of these miRNA mimetics induces pancreatic β cell regeneration and improves hyperglycemia in mice with streptozotocin-induced diabetes.

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 8 件）

1. Horiuchi T, Sakata N, Narumi Y, Kimura T, Hayashi T, Nagano K, Liu K, Nishibori M, Tsukita S, Yamada T, Katagiri H, Shirakawa R, Horiuchi H. Metformin directly inds the alarmin HMGB1 and inhibits its proinflammatory activity. J Biol Chem. 2017, 292, 8436-8446.

2. Takeda E, Suzuki Y, Yamada T, Katagiri H, Sato Y. Knockout of Vasohibin-1 Gene in Mice Results in Healthy Longevity with Reduced Expression of Insulin Receptor, Insulin Receptor Substrate 1, and Insulin Receptor Substrate 2 in Their White Adipose Tissue. *J Aging Res.* 2017;2017:9851380.
3. Kawana Y, Imai J, Sawada S, Yamada T, Katagiri H. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Improves Complications of Lipodystrophy: A Case Report. *Ann Intern Med.* 2017, 166, 450-451.
4. Suzuki T, Gao J, Ishigaki Y, Kondo K, Sawada S, Izumi T, Uno K, Kaneko K, Tsukita S, Takahashi K, Asao A, Ishii N, Imai J, Yamada T, Oyadomari S, Katagiri H. ES Stress Protein CHOP Mediates Insulin Resistance by Modulating Adipose Tissue Macrophage Polarity. *Cell Rep.* 2017, 18, 2045-57.
5. Asai Y, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Maekawa M, Honma M, Ikeda M, Murakami K, Munakata Y, Shirai Y, Kodama S, Sugisawa T, Chiba Y, Kondo Y, Kaneko K, Uno K, Sawada S, Imai J, Nakamura Y, Yamaguchi H, Tanaka K, Sasano H, Mano N, Ueno Y, Shimosegawa T, Katagiri H. Activation of Hypoxia Inducible Factor 1 α Subunit Pathway in Steatotic Liver Contributes to Formation of Cholesterol Gallstones. *Gastroenterology.* 2017, 152,1521-35.
6. Tsukita S, Yamada T, Takahashi K, Munakata Y, Hosaka S, Takahashi H, Gao J, Shirai Y, Kodama S, Asai Y, Sugisawa T, Chiba Y, Kaneko K, Uno K, Sawada S, Imai J, Katagiri H. MicroRNAs 106b and 222 Improve Hyperglycemia in a Mouse Model of Insulin-Deficient Diabetes via Pancreatic β -Cell Proliferation. *EBioMedicine.* 2017, 15, 163-172.
7. Matsumoto M, Kondo K, Shiraki T, Brydun A, Funayama R, Nakayama K, Yaegashi N, Katagiri H, Igarashi K. Genomewide approaches for BACH1 target genes in mouse embryonic fibroblasts showed BACH1-Pparg pathway in adipogenesis. *Genes Cells* 2016, 21, 553-67.
8. Chiba Y, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Munakata Y, Shirai Y, Kodama S, Asai Y, Sugisawa T, Uno K, Sawada S, Imai J, Nakamura K, Katagiri H. Dapagliflozin, a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Acutely Reduces Energy Expenditure in BAT via Neural Signals in Mice. *PLoS One.* 2016, 11, e0150756.
9. 片桐秀樹. 代謝調節系の新たな視点—臓器連関による糖代謝調節系の理解. *日本内科学会雑誌.* 2016, 105, 1727-1731.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 代謝調節系の新たな視点～臓器連関による糖代謝調節系の理解～, 口頭, 片桐秀樹, 第 113 回日本内科学会総会・講演会, 2016/4/15-17, 国内.
2. 嗅覚受容体は膵 β 細胞に発現しグルコース応答性インスリン分泌を促進する, 口頭, 宗像佑一郎, 山田哲也, 今井淳太, 突田壮平, 高橋圭, 白井勇太, 児玉慎二郎, 浅井洋一郎, 相澤貴志, 千葉弓子, 高橋広延, 穂坂真一郎, 井泉知仁, 高俊弘, 宇野健司, 澤田正二郎, 畠山裕康, 神崎展, 宮崎純一, 片桐秀樹, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/19-21, 国内.
3. 肥満マウスの代償性膵 β 細胞増殖における迷走神経—転写因子 FoxM1 経路の役割, 口頭, 井泉知仁, 今井淳太, 山本淳平, 高橋啓範, 川名洋平, 菅原裕人, 遠藤彰, 澤田正二郎, 山田哲也, 片桐秀樹, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/19-21, 国内.

4. Acetylcholine と PACAP は Forkhead box protein M1 (FoxM1) 活性化を介して膵β細胞増殖を誘導する, 口頭, 山本淳平, 今井淳太, 井泉知仁, 高橋啓範, 川名洋平, 菅原裕人, 遠藤彰, 澤田正二郎, 山田哲也, 片桐秀樹, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/19-21, 国内.
5. 膵内副交感神経節と膵島の組織学的関係, 口頭, 高橋啓範, 今井淳太, 井泉知仁, 山本淳平, 川名洋平, 遠藤彰, 菅原裕人, 洲崎悦生, 畠山裕康, 澤田正二郎, 山田哲也, 上田泰己, 神崎展, 片桐秀樹, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/19-21, 国内.
6. Regulation of pancreatic beta-cells by vagal nerve signals, 口頭, 今井淳太, 片桐秀樹, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/19-21, 国内.
7. Role of the inter-organ network from the liver in systemic energy metabolism, 口頭, 山田哲也, 片桐秀樹, 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2016/5/19-21, 国内.
8. 老化と臓器間ネットワーク, 口頭, 片桐秀樹, 第 58 回日本老年医学会学術集会, 2016/6/8-10, 国内.
9. 自律神経を介して脳が統御する糖・エネルギー代謝調節機構の解明, 口頭, 山田哲也, 片桐秀樹, 第 37 回日本循環制御医学会総会, 2016/7/8-9, 国内.
10. Role of the inter-organ neural network from the liver in systemic energy metabolism. (Joint Symposium by the Presidents of Japan Neuroscience Society and Japanese Society for Neurochemistry: Dynamic neural processes for whole body multiorgan network as a complexity system), 口頭, Yamada T, Katagiri H, The 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2016/7/20-22, 国内.
11. Emotional behavior and the common hepatic branch of the vagus nerve, 口頭, Sekiguchi M, Yamada D, Koppensteiner P, Odagiri S, Yamada T, Katagiri H, Wada K, 第 39 回日本神経科学大会, 2016/7/20-22, 国内.
12. 臓器間神経ネットワークによる個体レベルでの糖・エネルギー・脂質代謝制御機構, 口頭, 片桐秀樹, 第 38 回日本生物学的精神医学会・第 59 回日本神経化学会大会, 2016/9/8-10, 国内.
13. 臓器間神経ネットワークによる個体レベルでの代謝制御機構とメタボリックシンドローム, 口頭, 片桐秀樹, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/9/25-27, 国内.
14. 臓器間神経ネットワークが有するメタボリックシンドローム発症機序, 口頭, 宇野健司, 片桐秀樹, 第 39 回日本高血圧学会総会, 2016/9/30-10/2, 国内.
15. 肝臓からの臓器間神経ネットワークによるエネルギー代謝調節機構の解明, 口頭, 山田哲也, 片桐秀樹, 第 37 回日本肥満学会, 2016/10/7-8, 国内.
16. 臓器間神経ネットワークが担う新たな栄養素間ネットワーク機構, 口頭, 宇野健司, 片桐秀樹, 第 37 回日本肥満学会, 2016/10/7-8, 国内.
17. NAFLD における Hypoxia-inducible factor 1 α の活性化はコレステロール胆石形成を促進する, 口頭, 浅井洋一郎, 山田哲也, 突田壮平, 高橋圭, 前川正充, 本間緑, 近藤泰輝, 澤田正二郎, 中村保宏, 笹野公伸, 眞野成康, 上野義之, 下瀬川徹, 片桐秀樹, 第 37 回日本肥満学会, 2016/10/7-8, 国内.
18. 肥満症の病態形成における肝臓からの臓器連関の役割, 口頭, 山田哲也, 片桐秀樹, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/2, 国内.
19. 臓器間ネットワークによる個体レベルでの糖・エネルギー・脂質代謝制御機構, 口頭, 片桐秀樹, 第 122 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2017/3/28-30, 国内.

20. Emotional behavior and the common hepatic branch of the vagus nerve. 口演、関口正幸、山田大輔、ピーター・コッペンステイナー、小田桐紗織、山田哲也、片桐秀樹、和田圭司、第39回日本神経科学大会（横浜）、2016/7/20、国内
21. Activities of the common hepatic branch of the vagus are localized in distinct brain regions depending on stimulants. ポスター発表、山田大輔、ピーター・コッペンステイナー、小田桐紗織、山田哲也、片桐秀樹、和田圭司、関口正幸、第39回日本神経科学大会（横浜）、2016/7/21、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当ありません

(4) 特許出願
希望しません

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) 代謝疾患克服のための臓器間ネットワーク機構の統合的機能解明

(英語) Holistic Investigation of the Inter-Organ Communication Systems Responsible for Metabolic Homeostasis and Disorders

研究開発担当者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科・片桐秀樹

所属 役職 氏名：(英語) Tohoku University Graduate School of Medicine, Professor, Hideki Katagiri

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) 臓器間代謝情報ネットワークを制御する中枢メカニズムの解明

開発課題名：(英語) Elucidation of the central mechanism that controls inter-organ networks on metabolism

研究開発分担者 (日本語) TMC センター長 和田圭司

所属 役職 氏名：(英語) Translational Medical Center, Director

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：東北大学大学院医学系研究科・教授・片桐秀樹 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 2 件）

1. Yamada D, Wada K, Sekiguchi M. Modulation of Long-Term Potentiation of Cortico-Amygdala Synaptic Responses and Auditory Fear Memory by Dietary Polyunsaturated Fatty Acid. *Front Behav Neurosci.* 2016, 23, 164-73.
2. Ota A, Yamamoto A, Kimura S, Mori Y, Mizushige T, Nagashima Y, Sato M, Suzuki H, Odagiri S, Yamada D, Sekiguchi M, Wada K, Kanamoto R, Ohinata K. Rational identification of a novel soy-derived anxiolytic-like undecapeptide acting via gut-brain axis after oral administration. *Neurochem Int* (2017) 10.1016/j.neuint.2016.12.020.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Emotional behavior and the common hepatic branch of the vagus nerve. 口演、関口正幸、山田大輔、ピーター・コッペンステイナー、小田桐紗織、山田哲也、片桐秀樹、和田圭司、第 39 回日本神経科学大会（横浜）、2016/7/20、国内
2. Activities of the common hepatic branch of the vagus are localized in distinct brain regions depending on stimulants. ポスター発表、山田大輔、ピーター・コッペンステイナー、小田桐紗織、山田哲也、片桐秀樹、和田圭司、関口正幸、第 39 回日本神経科学大会（横浜）、2016/7/21、国内
3. 肝臓代謝状態の変化は迷走神経を介して情動行動に影響する、口頭、山田大輔、小田桐紗織、和田圭司、関口正幸、第 59 回日本神経化学会大会（福岡）、2016/9/8、国内
4. 肝環境と情動性 —迷走神経を介した情動行動制御—、口頭、山田大輔、関口正幸、平成 28 年度生理学研究所情動研究会「神経回路研究と精神疾患研究の連合による情動機構解明」（岡崎）、2016/10/17、国内
5. The common hepatic branch of the vagal nerve and emotional behaviors. 口演、関口正幸、第 94 回日本生理学会大会（浜松）、2017/3/29、国内

(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「生態恒常性維持・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) 代謝疾患克服のための臓器間ネットワーク機構の総合的機能解明

(英語) Holistic Investigation of the Inter-Organ Communication Systems Responsible for Metabolic Homeostasis and Disorders

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) ヒトにおける臓器間神経ネットワークの役割の解明

開発課題名： (英語) Evaluation of inter-organ neural network in human tissue.

研究開発分担者 (日本語) 医学部内科学第二講座(消化器病学)・教授・上野義之

所属 役職 氏名： (英語) Department of Gastroenterology, Yamagata University Faculty of Medicine,
Professor, Yoshiyuki Ueno

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：東北大学大学院医学系研究科・教授・片桐秀樹 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. Mizuno K., Ueno Y. Autonomic Nervous System and the Liver. *Hepatol Res.* 2016.10.1111/hepr.12760
2. Katsumi T., Ninomiya M., Nishina T., Mizuno K., Tomita K., Haga H., Okumoto K., Saito T., Shimosegawa T., Ueno Y. MiR-139-5p is associated with inflammatory regulation through c-FOS suppression, and contributes to the progression of primary biliary cholangitis. *Lab Invest.* 2016;96:1165-77.10.1038/labinvest.2016.95
3. 勝見 智大, 上野 義之: 病因の解析 NGS を用いた PBC の病型診断. *肝胆膵.* 2016 年 11 月; 73(5): 733-739

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 水野 恵, 芳賀 弘明, 仁科 武人, 奥本 和夫, 齋藤 貴史, 上野 義之: 門脈域自律神経支配の臨床的意義の検討. 第 52 回日本肝臓学会総会, 千葉市;2016 年 5 月 国内
2. 勝見 智大, 上野 義之: 自己免疫性肝疾患の今後の展開 原発性胆汁性肝硬変における miR-139-5p を介した新規炎症反応制御メカニズムの同定. 第 52 回日本肝臓学会総会. 千葉市; 2016 年 5 月 国内
3. 勝見 智大, 奥本 和夫, 上野 義之: 薬物性肝障害の危険因子と臓器相関 当科における高度黄疸遷延を来した薬物性肝障害の検討. 第 41 回日本肝臓学会東部会, 東京; 2016 年 12 月 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

(4) 特許出願

該当無し