

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ソロタイプ「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」研究開発領域

(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation (PRIME) ” Studies on specific activities and functions of lipid molecules to develop innovative medical technologies” research and development area.

研究開発課題名： (日本語) 新規エネルギー代謝センサー分子によって制御される脂質代謝経路の解明と医療応用

(英語) Unraveling and therapeutic exploitation of a novel regulatory system of lipid metabolism orchestrated by an energy metabolite sensor.

研究開発担当者 (日本語) 筑波大学 医学医療系 講師 関谷 元博

所属 役職 氏名： (英語) University of Tsukuba, Faculty of Internal Medicine, Associate professor

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

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

昨年度までで標的分子が栄養代謝産物を感知して脂質代謝経路や他の代謝経路を転写制御していること、肥満・過栄養の病態と密接に関係していることを明らかにしていた。

本年度は栄養代謝産物認識部位の変異体を用いて RNA-seq による網羅的な解析をすることで、栄養代謝認識部位が本分子の機能において重要であることを明らかにした。また ChIP-seq を用いて、代謝経路の制御が本分子の第一義的な役割であることを明らかにした。モチーフ解析などを駆使して、本分子の脂質代謝制御システムに介在する因子を同定し、現在その寄与を検証中である。

また肝臓を中心とした生物学から開始、知見を積み上げてきたが、膵β細胞などでも重要な働きがあ

ることを見い出した。

さらには本分子の活性を測定するアッセイ系を構築した。来年度以降、本分子を標的にした小分子化合物を肥満・過栄養の病態の治療薬として開発予定である。

Last year, we have unraveled that our target molecule serves as a metabolite sensor to regulate lipid metabolism pathway as well as other metabolic pathways and it is closely linked to pathogenesis of obesity.

This year, we demonstrated the critical role of the metabolite-sensing site of this molecule by performing RNA-seq analysis with the mutant lacking this site. In addition, we showed that the primary role of this molecule is regulation of metabolic pathways by performing ChIP-seq analysis, which also offered an opportunity to further identify the key molecule mediating the effect of our target molecule. We are currently investigating the contribution of the molecule in our system.

We have developed our story starting with liver, and now extrapolating it into other cells and tissues. We found that our target molecule is playing a critical role in pancreatic beta-cells as well.

Furthermore, we developed an assay system to measure the activity of our target molecule which is high-throughput screening compatible. We are going to identify small molecules targeting our molecule as novel therapeutics for obesity related disorders.

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 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. インスリン抵抗性とメタボリックシンドローム研究会(IRMS) 2016/6/26

Identification of a FoxO1/CtBP2 transcriptional complex targeted by the adipokine aP2 in regulating hepatic glucose metabolism.

関谷 元博、島野 仁、Gokhan S Hotamisligil リーガロイヤルホテル東京 口頭、国内

2. Keystone symposia Obesity/Adipose tissue biology Keystone Resort, Keystone, Colorado, 2017/1/25

CtBP2 regulates hepatic carbohydrate metabolism by sensing metabolite flux

Motohiro Sekiya, Lisa M Rickey, Gurol Tuncman, Karen Inouye, M Furkan Burak, Takehito Sugasawa, Hitoshi Shimano, Gokhan Hotamisligil ポスター、国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 第一回 TIA-TLSK ライフイノベーションワークショップ

新規エネルギー代謝センサー分子によって制御される脂質代謝経路の解明と医療応用

関谷 元博 文部科学省研究交流センター 国内 2017/3/15

(4) 特許出願

【該当無し】