

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第1分野

先端的創薬技術の開発に関する研究

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

第3分野

医薬品等開発のためのレギュラトリーサイエンスに関する研究

第4分野

創薬に係る臨床研究ならびに稀少疾病治療薬等の開発に関する研究

第5分野

健康寿命延伸・予防診断・治療法の開発に関する研究

第6分野

医療材料および製剤設計技術の開発に関する研究

第7分野

ヒト組織を用いた薬物の有効性、安全性に関する研究

目 次

第1分野

課題番号

KH11001	バイオフィotonクスを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹 ……	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤 ……	11
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(総合研究報告)	松田潤一郎 ……	13
KH11003	創薬研究基盤としての新規発生工学技術の開発に関する研究(平成17年度報告)	松田潤一郎 ……	17
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司 ……	25

第2分野

KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸(S1P)受容体(S1P3)の拮抗薬の開発	望月直樹 ……	31
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人 ……	35
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀 ……	47
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆 ……	58
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司 ……	66
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎 ……	70
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫 ……	77
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆 ……	86
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓 ……	96
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳 ……	102
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎 ……	108
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治 ……	113
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(総合研究報告)	野々垣勝則 ……	117
KH21016	過食の病態関連因子の解明と抗過食薬の創薬探索に関する研究(平成17年度報告)	野々垣勝則 ……	120

KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（総合研究報告）	田平 武 ……	124
KH21017	慢性ストレス負荷によるうつ病様病態の発症分子機構の解明と創薬（平成17年度報告）	田平 武 ……	129
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山 耕造 ……	134
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出 利光 ……	142
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島 正弘 ……	148
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木 哲朗 ……	152
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西 正孝 ……	156
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤 準一 ……	160
KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 ……	167
第3分野			
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非晶質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 ……	175
KH31025	生薬及び漢方処方of科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 ……	185
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 ……	194
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 ……	200
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 ……	210
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 ……	218
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクスの手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 ……	226
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 ……	235
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 ……	243
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（総合研究報告）	頭金 正博 ……	252
KH31033	医薬品適正使用のためのヒト薬物動態評価法の開発と応用（平成17年度報告）	頭金 正博 ……	257
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ ……	261

KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田恵理子 …… 271
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 281
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井洋士 …… 288
第4分野		
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	綱脇祥子 …… 307
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍児 …… 315
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名和行文 …… 319
第5分野		
KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法（DLI）の実用化	藤原成悦 …… 327
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（総合研究報告）	安枝 浩 …… 336
KH51040	アレルギーによる室内環境汚染の実態を評価する方法、および汚染の制御方法の開発に関する研究（平成17年度報告）	安枝 浩 …… 342
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆字 …… 349
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子 …… 359
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴 …… 367
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄 …… 372
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行 …… 376
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患（COPD）重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治 …… 383
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（総合研究報告）	竹森利忠 …… 387
KH51047	呼吸器及び腸管粘膜免疫をターゲットとする新しいワクチンデリバリーの開発（平成17年度報告）	竹森利忠 …… 395
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹 …… 401
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治 …… 406

KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広 …… 410
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人 …… 418
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子 …… 422
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和 …… 428
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂 …… 431
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（総合研究報告）	鈴木孝昌 …… 437
KH51056	プロテインチップ、DNAマイクロアレイ等の新しい技術を用いた診断法の有用性とその評価手法に関する研究（平成17年度報告）	鈴木孝昌 …… 442
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾 …… 452
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔 …… 459
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二 …… 464
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（総合研究報告）	浅沼秀樹 …… 466
KH52076	インフルエンザ治療型単鎖抗体の開発に関する研究（平成17年度報告）	浅沼秀樹 …… 471
第6分野		
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江 …… 479
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫 …… 500
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明 …… 511
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（総合研究報告）	澁谷統壽 …… 516
KH61062	疾患特異的T細胞吸着材の開発（平成17年度報告）	澁谷統壽 …… 524
第7分野		
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法確立に関する研究	乾 賢一 …… 531
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘 …… 540
KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究ーヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作りー（総合研究報告）	松浦成昭 …… 548

KH71065	創薬、臨床検査開発のためのヒト組織の有用性に関する研究－ヒト組織バンクの効率的運用のためのネットワーク作り－（平成17年度報告）	松浦成昭 …… 554
KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 559
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（総合研究報告）	森川 馨 …… 569
KH71067	EBMに基づく医薬品の安全性・有効性を確立するための大規模臨床データに関する学術情報の解析、評価に関する研究（平成17年度報告）	森川 馨 …… 575
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 591
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森静志 …… 601
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾和人 …… 611
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野泰雄 …… 617
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田康文 …… 628
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（総合研究報告）	小林真一 …… 634
KH72078	ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究（平成17年度報告）	小林真一 …… 640

第2分野

創薬のための生体機能解析に関する研究

細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明 と新規治療薬への応用

所 属 独立行政法人国立健康・栄養研究所 生活習慣病研究部
研究者 江崎 治

研究要旨：適度の運動や魚の摂取は、抗肥満作用を示し、生活習慣病を予防する。
これらの機序分子レベルで明らかにし、創薬のターゲットとなる遺伝子の同定を試みた。

分担研究者

- | | |
|------------------|-------|
| (1) アステラス製薬株式会社 | 後藤 正英 |
| (2) 株式会社ビー・エム・エル | 服部 浩明 |
| (3) 持田製薬株式会社 | 矢野 崇 |

A. 研究目的

糖尿病発症予防には、糖/脂質代謝を亢進する必要があるが、その方法として考えられるのは、筋肉や脂肪組織における糖の取込みおよび脂質代謝を盛んにすること、肝臓における中性脂肪の合成を抑制し、末梢組織への供給量を減らすことなどが考えられる。

筋肉における糖の取込みおよび脂質代謝を盛んにする有力な方法として運動があげられる。運動負荷は筋肉における血中からの糖の取り込みを増加させること、さらにミトコンドリアにおける β -酸化を促進し、脂質代謝を亢進することが知られている。PGC-1 α は運動によるこれら作用に深く関与していることが考えられている。

PGC-1 α はPPAR α coactivator-1 に結合する転写共役因子として褐色脂肪細胞から単離された。それ以外の組織では、骨格筋、心臓、腎臓、脳に発現している。PGC-1は、核内受容体と結合し、標的遺伝子の転写を活性化する。核内受容体以外にも、NRF-1やMEF2Cとの結合も報告されている。PGC-1 α 発現量は代謝状態によって大きく変動し、寒冷暴露、絶食、運動、 β 3アゴニスト投与によって発現が増加することが明らかにされている。PGC-1 α の生理的役割として、ミトコンドリア生合成の促進、脂肪酸酸化促進、肝臓での糖新生亢進、RNAの修飾が報告されている。

これまでに、骨格筋特異的にPGC-1 α を過剰発現させたトランスジェニックマウス(PGC-1 α マウス)を作製し、このマウスの筋肉に於いては予想通りミトコンドリア量が増加してエネルギー代謝が亢進することを確認した。その一方で、加齢にともなう筋萎縮が認められた。本年度は、筋萎縮の原因を探

るためPGC-1 α マウス骨格筋のミトコンドリア機能、とくに呼吸鎖機能について研究を行った。

また更に最近、PGC-1 α の転写としてPGC-1 β が加コングされ、エネルギー代謝への関与が注目されている。PGC-1 α/β の遺伝子発現制御メカニズムを探り、その発現を制御する遺伝子領域、さらにはその発現を制御する因子の探索から新規治療薬の創製を目指し、PGC-1 β 遺伝子のシリア配列から、その発現を制御するプロモーター領域の同定を試みた。

ERR1はオーファン核内受容体であり、エネルギー消費の高い能力をもつ組織で傑出して発現しており、エネルギー代謝と肥満に関係することが示唆される。ERRはPGC-1 β と相互作用してその機能を発揮する。ERR1遺伝子プロモーター中にポリモルフィズム(多型)が同定されている。ESRRA23と名付けられた23bpのシーケンスがERR1遺伝子プロモーターに存在し、ヒト染色体で1-4コピー見つかることが示されている。(Laganier J, et al. *J Biol Chem* 2004; 279: 18504-18510.) しかしながら、この多型と肥満との関連は調べられていなかった。そこで、日本人のサンプル(約700人分)で、肥満に及ぼすESRRA23多型の影響を調べた。さらにPGC-1 β 遺伝子、FOXO1遺伝子の多型に関して検索を行った。

B. 研究方法

a) 骨格筋由来ミトコンドリア画分の調製

14週齢のマウス3匹分の骨格筋を摘出し、proteinase K処理した後にホモジナイズした。遠心分離法によりミトコンドリア画分を調製し、蛋白質量を測定した。

b) 呼吸鎖酵素活性の測定

調製したミトコンドリア画分につき、succinate dehydrogenase (SDH)活性、succinate-ubiquinone oxidoreductase (SQR)活性、NADH-ubiquinone reductase活性、NADH-oxidase活性、NADH-cytochrome c reductase活性、

succinate-cytochrome c reductase 活性、ubiquinol-cytochrome c reductase 活性、cytochrome c oxidase 活性、citrate synthase 活性を、既存の方法にて測定した。

c) ミトコンドリア呼吸の測定

Biological oxygen monitor 5300 (YSI)に、Clark型酸素電極を装着して測定した。100 μ gのミトコンドリア画分の酸素消費量を、rotenone (5 μ g/ml)の存在下で succinate を基質として測定した。State 3の呼吸は 200 μ M ADP を添加することにより測定した。脱共役呼吸の測定は、2.5 μ g/ml の oligomycin 存在下で測定した。

d) 骨格筋中の ATP および AMP 量の測定

骨格筋を過塩素酸中でホモジナイズし、遠心後の上清を中和後、HPLC 法により測定した。

e) PGC-1 β 遺伝子上流領域の取得

ヒト PGC-1 β 遺伝子 (GenBank Accession No. NM_13263) および後悔ヒトゲノムデータベース (GenBank nucleotide database) を参考に、ヒト PGC-1 β 遺伝子の上流領域約 1kbp の取得を目指し、センズ鎖 29 塩基、アンチセンス鎖 30 塩基のオリゴヌクレオチドを合成した。これらをプライマーとして用いヒトゲノム DNA を鋳型として PCR を行い、約 1kbp の DNA 断片を取得した。

f) PGC-1 β 遺伝子上流領域の解析

取得した約 1kbp の塩基配列を決定し、解析したところ、ここには AP-1、CREB、SREBP、GATA1、Sp1、MyoD など各種転写因子が結合する可能性が示された。この配列をレポーターベクターに導入し、PGC-1 β プロモーターベクターを構築した。このベクターをラット筋芽細胞 L6 に導入し、細胞において内在性 PGC-1 β の発現を誘導することが知られるフォルスコリンとデキサメタゾン (J. Biol. Chem., 278, 30843, 2003) に対する応答性を検討した。

g) ゲノム DNA サンプルの調製

日本人、約 700 人の血液サンプル (白血球) よりゲノム DNA を調製した。

h) 遺伝子多型の判定

PCR 法により、目的遺伝子を増幅させ、電気泳動により大きさを検出し、多型を判定した。

(倫理面への考慮)

研究所の規約に従い研究を行なっている。書面によるインフォームドコンセントを得た後に、採血および問診を行った。また、動物に苦痛を与えないため、ネンプタル麻酔下で解剖を行なった。

C. 研究結果

PGC-1 α マウス骨格筋ミトコンドリア機能を調べるため、筋肉より調製したミトコンドリア画分の酸素消費量を測定した。PGC-1 α マウスでは、ミトコンドリア画分のタンパク量あたり 2-3 倍の State 3 酸素消費量亢進が認められた。しかし、ミトコンドリア数のマーカーである citrate synthase 活性で補正すると、State 3 酸素消費量に野生型との差は認められなくなり、ミトコンドリアあたりの呼吸には PGC-1 α の影響はなかった。次に、呼吸鎖複合体 V の阻害剤である oligomycin 存在下で、脱共役呼吸を測定した。その結果、野生型ではその 60% が oligomycin で阻害される「共役呼吸」であったのに対し、PGC-1 α マウスではそのほとんどが oligomycin で阻害されない「脱共役呼吸」であった。PGC-1 α によって増加したミトコンドリアは、ATP 合成能の少ない、プロトンをリークしやすいものであった。

呼吸鎖を構成する各複合体の酵素活性を測定したが、ミトコンドリア数のマーカーである citrate synthase 活性で補正すると、複合体 I、II、III には PGC-1 α 過剰発現による影響は認められなかった。複合体 IV にのみ約 2 倍の活性亢進が認められた。

ミトコンドリア呼吸の測定より、PGC-1 α マウス骨格筋のミトコンドリアは、ATP 合成能が低いことが示唆されたので、実際に骨格筋中の ATP 量を測定した。その結果、PGC-1 α マウスで著しい ATP 量の減少 (約 80%) と、それに伴う AMP 量の増加 (5-7 倍) が認められた。AMP/ATP の変化は AMP 依存性プロテインキナーゼの活性に影響を及ぼすことが知られている。実際、PGC-1 α マウス骨格筋の $\alpha 1$ AMP 依存性プロテインキナーゼ活性は 4.7 倍増加しており、ATP の減少を裏付ける結果であった。

終濃度 10 μ M のフォルスコリンと終濃度 1 μ M のデキサメタゾンでベクターを導入した L6 細胞を処理し、24 時間後にレポーター活性を測定した。その結果、hPGC-1 β プロモーターベクター活性は化合物処理により最大約 1.6 倍に増加し、フォルスコリンとデキサメタゾンによって内在性 PGC-1 β 遺伝子の発現が約 2 倍誘導された。

血液から調製した DNA を鋳型にして、PCR により判定した。日本人 682 人 (男 324 人、女 358 人) について、ESRRA23 の遺伝子型を調べた。ESRRA23 の 2,3 型を有する人のグループは 2,2 遺伝子型を有するグループに比べ、有意に太っていた (Body mass index の値が大きかった)。

一方、PGC1 β 遺伝子には Ala203Pro という遺伝子多型が存在することが報告された (J Med Genet. 2005 May; 42(5):402-7.)。そこで我々は、インベーター法によりヒト DNA サンプルより Ala203Pro 多型

を検出する系を独自に確立した。また、FOXO1 遺伝子に関しては、少なくともアミノ酸をコードする領域には多型は存在しないという予備的な結果が得られた。

D. 考 察

今回の実験で、PGC-1 α 過剰発現によって増加するミトコンドリアは、脱共役呼吸が亢進しており、ATP 合成能が著しく低下し、筋組織に ATP 欠乏をもたらした。ミトコンドリア機能 (ATP 合成能) に異常が生じると、それを補うためにミトコンドリア生合成が盛んになり、ミトコンドリア数と大きさが増加する。この現象は、萎縮筋組織にしばしば認められる。また、加齢にともなう ATP 合成能の低下が、筋萎縮の一種である sarcopenia を引き起こす可能性が考えられる。このように ATP 量の維持が筋組織維持に重要であることがわかる。しかし、実際にミトコンドリアの脱共役呼吸亢進にともなう ATP 量減少が筋萎縮を引き起こす症例は極めて希である。これまでに 2 例確認された Luft 病がこれに相当する。Luft 病患者の筋肉における PGC-1 α 発現量を調べることは現時点では不可能であるが、PGC-1 α が Luft 病の原因遺伝子である可能性が考えられる。マウスのモデルでは、脱共役蛋白質 UCP1 を筋肉に過剰発現したモデルが報告されており、このマウスの筋肉での ATP 量は減少し、筋萎縮も認められている。PGC-1 α マウスのミトコンドリアで何が直接、脱共役呼吸を促進しているかは不明であるが、UCP1 過剰発現マウスと同じ機序で筋萎縮を引き起こしているものと考えられる。

PGC-1 β 遺伝子の上流領域約 1kbp にフォルスコリンとテキサキサゾンに対する応答性領域が存在することが示された。少なくともフォルスコリンとテキサキサゾンによる発現制御はこの領域内に存在すること、また基本転写反応に必要なプロモーター領域もこの領域内に存在することが明らかとなった。

ESRRA23 はヒト肥満の遺伝的要因のひとつであると考えられた。ERR-PGC1 β がヒトのエネルギー消費量を変動させ、その結果、肥満度に影響を与えていることが推察される。PGC1 β 遺伝子に関しては確立したインベーター法を用いて、今後、遺伝子型と肥満および生活習慣病との相関を明らかにする必要がある。

E. 結 論

PGC-1 α 過剰発現によって増加するミトコンドリアは、脱共役呼吸が亢進しており、ATP 合成能が著

しく低下しているために筋組織に ATP 欠乏をもたらし、筋萎縮を引き起こしているものと考えられた。

本研究によって、細胞内在性 PGC-1 β の遺伝子発現を誘導するフォルスコリンとテキサキサゾンに関して、PGC-1 β 発現調節に重要なプロモーター領域約 1kbp を明らかにした。

ERR遺伝子の多型ESRRA23の2,3型を有する人のグループは2,2遺伝子型を有するグループに比べ、有意に太っていた (Body mass indexの値が大きかった)。この結果からESRRA23はヒト肥満の遺伝的要因のひとつであると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Short-term feeding of fish oil down-regulates the expression of pyruvate dehydrogenase E1 alpha subunit mRNA in mouse brain.
Nogusa Y, Yanaka N, Sumiyoshi N, Kaseda Y, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Kato N: *Biosci Biotechnol Biochem*: 69: 301-306, 2005
- 2) Increased VLDL secretion and gonadal fat mass in mice over-expressing liver acyl CoA: Diacylglycerol acyltransferase 1.
Yamazaki T, Sasaki E, Kakinuma C, Yano T, Miura S, Ezaki O: *J Biol Chem*: 280: 21506-21514, 2005
- 3) Ovariectomy in Mice Decreases Lipid Metabolism-Related Gene Expression in Adipose Tissue and Skeletal Muscle with Increased Body Fat.
Kamei Y, Suzuki M, Miyazaki H, Tsuboyama-Kasaoka N, Wu J, Ishimi Y, Ezaki O: *J Nutr Sci Vitaminol*: 51: 110-117, 2005
- 4) Prevention of diet-induced obesity by dietary isomerized hop extract containing isohumulones, in rodents.
Yajima H, Noguchi T, Ikesima E, Shiraki M, Kanaya T, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Oikawa S, Kondo K: *International Journal Obesity*: 29: 991-997, 2005
- 5) Effects of fish oil feeding and fasting on LXR α /RXR α binding to LXRE in the SREBP-1c promoter in mouse liver.
Nakatani T, Katsumata A, Miura S, Kamei Y, Ezaki O: *Biochim Biophys Acta*: 1736: 77-86, 2005
- 6) The 2.3 genotype of ESRRA23 of the ERR α gene is associated with a higher BMI than the 2.2 genotype.
Kamei Y, Lwin H, Saito K, Yokoyama T, Yoshiike N, Ezaki O, Tanaka H: *Obes Res*: 13: 1843-1844, 2005

- 7) Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation.
Watanabe M, Houten SM, Mataka C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H, Messaddeq N, Harney JW, Ezaki O, Kodama T, Schoonjans K, Bianco AC, Auwerx J: Nature: 439: 484-489, 2006

2. 学会発表

- 1) 慢性運動効果への AMP キナーゼの関与
三浦進司、江崎治 第 48 回日本糖尿病学会年次学術集会、シンポジウム 5、運動療法の今日的課題(基礎的研究成績と臨床面の問題点) 2005. 05. 12 神戸ポートピアホテル(兵庫県神戸市)
- 2) 食事性ヒスチジンは脳内でヒスタミンに変換されたのち摂食量を低下させる
笠岡誠一、後藤浄子、浅見悦子、小川真紀子、笠岡(坪山)宜代、江崎治、土屋隆英、中島滋 第 59 回日本栄養・食糧学会 2005. 05 東京
- 3) VLDL 増加による内臓肥満; 食事成分の影響
山崎聖美、江崎治 第 26 回日本肥満学会 2005. 10. 14 ホテルロイトン札幌
- 4) 骨格筋における FOXO1 の発現増加は筋量(赤筋)の減少をひき起こす
亀井康富、三浦進司、江崎 治: 第 59 回日本栄養・食糧学会 2005. 5. 17 東京
- 5) Mest/Peg1 imprinted gene enlarges adipocytes
亀井康富、高橋真由美、小川佳宏、江崎治 第 10 回アディポサイエンス 研究会シンポジウム 2005. 8. 19 大阪
- 6) インプリンティング遺伝子 Mest/Peg1: 新しい脂肪細胞肥大化促進遺伝子
亀井康富、高橋真由美、小川佳宏、江崎治 第 26 回日本肥満学会 2005. 10. 13 ホテルロイトン札幌
- 7) Y. Kamei, S. Miura, O. Ezaki: Skeletal muscle FOXO1 (FKHR)-transgenic mice have less skeletal muscle mass, down regulated type I (slow twitch/red muscle) fiber genes, and impaired glycemic control: The 35th International Congress of Physiological Sciences. 2005. 4. 2, San Diego, USA

- 1) 「肥満関連疾患診断方法、Mest 発現調節因子検査方法及び Mest 発現調節因子のスクリーニング方法」国際特許 PCT/JP2005/011810 で 6 月 28 日に出願
高橋真由美、亀井康富、江崎治、2005
- 2) 「AMPK 活性低下マウス及びその使用方法」出願番号: 特願 2005-278412 で 9 月 26 日に出願
三浦進司、江崎治、2005
- 3) 「血中 VLDL-TG 低下剤及びその使用方法」出願番号: 特願 2005-299414 で 10 月 13 日に出願
山崎聖美、江崎治、2005
- 4) 「PGC-1 α 発現促進剤及び PGC-1 α 発現抑制剤、並びにそれらの使用方法」出願番号: 特願 2006-041387 で 2 月 17 日に出願
三浦進司、江崎治、2006

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

平成17年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

平成18年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル（小伝馬町駅前）4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社