

第2回 炎症・脂質代謝・メタボリサーチフォーラム

<http://www.metaborf.jp>

会期

2008年3月15日(土)
13:00~18:00

会場

東京大学医学部 教育研究棟
14階 鉄門記念講堂

会費

一般:1,000円
学生・初期研修医は
無料です。

特別講演

細胞内代謝回転における オートファジーの役割

大隅 良典 先生

基礎生物学研究所 分子細胞生物学研究部門
総合研究大学院大学 生命科学研究所 教授

●本フォーラム終了後、情報交換会を用意しております●

当番 世話人

新井 洋由
東京大学大学院 薬学系研究科
衛生化学教室 教授

小川 佳宏
東京医科歯科大学 難治疾患研究所
分子代謝医学分野 教授

事務局

東京大学大学院 医学系研究科 生化学分子生物学
清水孝雄 教授室

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
Tel: 03-5802-2925 Fax: 03-3813-8732

代表 世話人

清水孝雄
東京大学大学院 医学系研究科
生化学分子生物学 教授

門脇 孝
東京大学大学院 医学系研究科
糖尿病・代謝内科 教授

世話人

伊藤 裕
慶応義塾大学 医学部
腎臓・内分泌・代謝内科 教授

深水昭吉
筑波大学大学院 生命環境科学研究科・
ゲノム情報生物学研究室 教授

共催

炎症・脂質代謝・メタボリサーチフォーラム
帝人ファーマ株式会社

開会のご挨拶 13:00 ~ 13:05

東京大学大学院 薬学系研究科 衛生化学教室 教授 新井 洋由

一般演題 第 セッション 13:05 ~ 13:55

座長：東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子代謝医学分野 教授 小川 佳宏

I-1 桑葉は白色脂肪組織における炎症性アディポサイトカイン産生を制御し、酸化ストレスを抑制する

すぎもと まさゆき
杉本 正志

京都大学大学院 医学研究科 臨床創成医学

我々は肥満マウスに桑葉を投与し、2型糖尿病治療薬ピオグリタゾン (Pio) の効果と比較検討を行った。桑葉とPioを併用するとPioによる体重と内臓脂肪量の増加が抑制された。また、桑葉は単独でも血糖、血中中性脂肪値を低下させ、白色脂肪組織における炎症性アディポサイトカインの発現、M の浸潤、酸化ストレスを抑制した。従って桑葉はPioの副作用を抑制するとともにその作用を増強する、新規メタボリックシンドローム治療薬となりうる可能性がある。

I-2 脂質代謝異常・炎症が惹起されるメカニズムにおける各組織のアディポネクチン受容体 (AdipoR) の役割と生理的意義

いわぶ まさと
岩部 真人 / 山内 敏正 / 岩部 美紀 / 船田 雅昭 /

山口 麻美子 / 羽田 裕亮 / 脇 裕典 / 窪田 直人 / 植木 浩二郎 / 門脇 孝

東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科

アディポネクチン受容体欠損マウスの解析により、AdipoR1の欠損でAMPK経路が、R2の欠損でPPAR 経路などが障害され、脂質代謝異常・炎症などが惹起され、耐糖能障害が引き起こされることを明らかにしてきた (Nat Med. 13:332, 2007.)。脂質代謝異常・炎症が惹起されるメカニズムにおいて、AdipoRの生理的意義を解明するために、組織特異的AdipoR欠損マウスを作製し、その解析を試みた。

II-1 PRMT1によるFOXO1のアルギニンメチル化はAkt依存的なリン酸化を阻害する

だいとく ひろあき
大徳 浩照

筑波大学 先端学際領域研究センター

フォークヘッド転写因子FOXO1は糖新生や酸化ストレス応答などに関与し、その活性はインスリン-Aktシグナル依存的なリン酸化による核外移行-ユビキチン化-分解経路によって抑制される。また核内においても、酸化ストレス依存的なCBPによるアセチル化やSIRT1による脱アセチル化を受けるなど多様な翻訳後修飾制御機構が知られている。今回我々はPRMT1がFOXO1のAkt認識配列(RxRxxS/T)に存在するアルギニンをメチル化し、Aktによるリン酸化を阻害する機構を見いだした。この修飾コードがその他のAkt基質にも適用されうるか現在検討中である。

II-2 生体内組織イメージング手法によるメタボリックシンドロームに伴う脂肪組織リモデリングと機能異常の解明

にしむら さとし
西村 智

東京大学 循環器内科

メタボリックシンドロームの病態形成には、慢性炎症に伴う脂肪組織リモデリングと脂肪組織機能異常が重要である。我々は新たに開発した生体内分子イメージング手法を用いて、肥満に伴い脂肪細胞分化・血管新生が生ずる事(2007 Diabetes)、肥満脂肪組織局所において血管内皮・マクロファージ・血小板の相互の活性化とそれに伴う形質転換が内臓肥満に伴う慢性炎症を増幅し、リモデリングと機能異常を引き起こしている事(2008 JCI)を明らかにした。

Ⅲ-1 転写調節因子SREBPの翻訳後修飾による活性制御機構

井上 ^{いのうえ} 順 / 有戸 ^{じゅん} 光美 / 佐藤 隆一郎
 東京大学大学院・農学生命科学研究科

SREBPは種々の翻訳後修飾を受けることが知られている。我々は、SREBPの転写活性化能がSUMO化修飾により低下すること、さらにその低下がHDAC3複合体のSUMO化依存的な結合を介していることを明らかにした。また、SREBPのSUMO化はGrowth factor刺激によるSREBPリン酸化により抑制された。これらの結果より、Growth factor刺激による脂質合成・取り込み上昇は、この機構を介して行われると考えられる。

Ⅲ-2 急性肺傷害の炎症におけるSARSレセプターACE2の役割

久場 ^{くば} 敬司¹ / 今井 ^{けいじ} 由美子^{2,3} / Josef Penninger² / 木村 彰方¹

¹⁾ 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子病態分野 MTTプログラム、

²⁾ IMBA- Institute of Molecular Biotechnology, Vienna, Austria

³⁾ 秋田大学医学部 病理病態医学講座 感染制御学分野 Global COEプログラム

2003年に世界的な大流行を引き起こしたSARS(Severe acute respiratory syndrome、重症急性呼吸器症候群)は、致死性の急性肺傷害(ARDS, acute respiratory distress syndrome)をきたす感染性呼吸器系疾患である。SARSコロナウイルスが病原体として同定されたが、興味深いことにアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)が、SARSウイルスのレセプターであることが報告され、私達はACE2欠損マウスを用いた解析から、ACE2が*in vivo*のSARSレセプターであることを証明した。レニン-アンジオテンシン系は、心血管系機能の制御のみならずさまざまな疾患においても重要な役割を担うことが知られているが、ACE2がレニン-アンジオテンシン系を負に調節することにより、ARDS急性期における炎症細胞浸潤、血管透過性を抑制し、肺保護作用を発揮することを明らかにした。さらにSARS感染において、SARSウイルスはACE2の発現を抑制することにより、レニン-アンジオテンシン系を活性化させ、急性肺傷害の増悪化を促すことを見出した。近年、高病原性鳥インフルエンザが問題となっているが、ACE2による炎症抑制、血管透過性の抑制、肺保護作用が、これらの新興感染症における急性肺傷害/ARDSの治療薬のひとつとなることが期待される。

IV-1 Klothoと循環性FGFによる 新しい生体の恒常性制御機構の解析

くろす ひろし
黒須 洋

東京女子医科大学 衛生学公衆衛生学(一)

我々は、老化様の表現系を示すKlothoマウスの原因遺伝子である *klotho* 遺伝子産物がFGF受容体と複合体を形成し、循環性FGFの一つであるFGF23に特異性を与える共受容体として機能することを明らかにした。さらに、Klothoとアミノ酸レベルにおいて約40%の相同性を示す Klothoが、やはりFGF受容体との複合体を形成することで、FGF19ならびFGF21に特異性を与える共受容体として機能することを見出した。Klothoファミリーを介した循環性FGFによる生体の恒常性維持機構の研究は始まったばかりであり、生体におけるその応答システムを明らかにしていくことは、代謝異常疾患の新たな予防・治療の指針を示す可能性を秘めていると考えられる。

IV-2 マクロファージにおける中性コレステロールエステラーゼの解析 新規同定酵素MCEHの生理的役割

せきや もとひろ¹ / 大須賀 淳一¹ / 五十嵐 正樹¹ / 岡崎 啓明¹ / 石橋 俊² / 門脇 孝¹

¹ 東京大学医学部附属病院 糖尿病代謝内科

² 自治医科大学 代謝内分泌

ホルモン感受性リパーゼ(HSL)は、泡沫化したマクロファージ(M₁)のコレステロールエステルを水解する中性コレステロールエステラーゼ(NCEH)の候補とされていたが、HSL欠損マウスのM₁にはNCEH活性が残存していた。我々は新規エステラーゼ(MCEH)を同定し、欠損マウスを作成した。MCEHはM₁のNCEH活性を約50%説明し、apoE欠損背景ではMCEH欠損は動脈硬化病変を約2倍に増大させた。また、MCEHとHSLは両者でM₁のNCEH活性の90%を担うことも明らかとなった。

特別講演

16:50 ~ 17:50

座長：東京大学大学院 薬学系研究科 衛生化学教室 教授 新井 洋由

細胞内代謝回転におけるオートファジーの役割

大隅 良典

基礎生物学研究所 分子細胞生物学研究部門
総合研究大学院大学 生命科学系研究科 教授

細胞生物学の進歩は、個々のタンパク質が細胞内の特定の場所に輸送され機能する様を明らかにしてきた。また近年、タンパク質は決まった寿命をもっており、従来受動的であると考えられてきた分解が、細胞機能にとって合成に劣らず重要であることが明らかとなってきた。細胞内のタンパク質の分解は、大きく2つの経路、即ち個々の分解基質を厳密に識別するユビキチン/プロテアソーム系と、基本的に非選択的で大量の分解に与るリソソーム/液胞系とによって役割分担がなされている。

リソソーム系の分解の本質は分解過程を膜内に隔離することであり、そのために基質を膜内にアクセスする膜動態を伴うプロセスが必須となる。その主要な経路であるマクロオートファジーではオートファゴソームと呼ばれる新規の膜形成が最も重要なステップとなる。リソソームが発見され、電子顕微鏡観察によってオートファジーが見出されて既に50年ほどが経過しているが、その分子機構に関しては長らく進歩が見られなかった。我々は酵母の液胞における分解が基本的に高等動植物で知られていたオートファジーと同一の膜現象からなることを発見した。さらに酵母の利点を生かして遺伝学的なアプローチにより、オートファジーに必至な遺伝子群を効率よく得ることに成功した。現在までに18個のATG遺伝子が酵母のオートファゴソーム形成に必須であることが明らかになっている。それらはタンパク質キナーゼ、PI3キナーゼ、2つのユビキチン様タンパク質による、タンパク質と脂質結合反応などからなっている。これらはそのほとんどが高等動植物にも保存されており、遺伝子の同定は様々な生物におけるオートファジーの研究を爆発的に進展させ、オートファジーが様々な生命の高次機能に関わることが次々に明らかになりつつある。しかしオートファジーに伴う膜動態の分子機構は依然として沢山の謎が残されている。Atgタンパク質の機能解析の現状を紹介し、オートファジーによるオルガネラ分解、細胞内クリアランスなど生理的役割に関する今後の課題について議論を進める。

Young Investigator Award 表彰

17:50 ~ 17:55

東京大学大学院 医学系研究科 生化学分子生物学 教授 清水 孝雄

閉会のご挨拶

17:55 ~ 18:00

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子代謝医学分野 教授 小川 佳宏

情報交換会

18:00 ~ 19:30

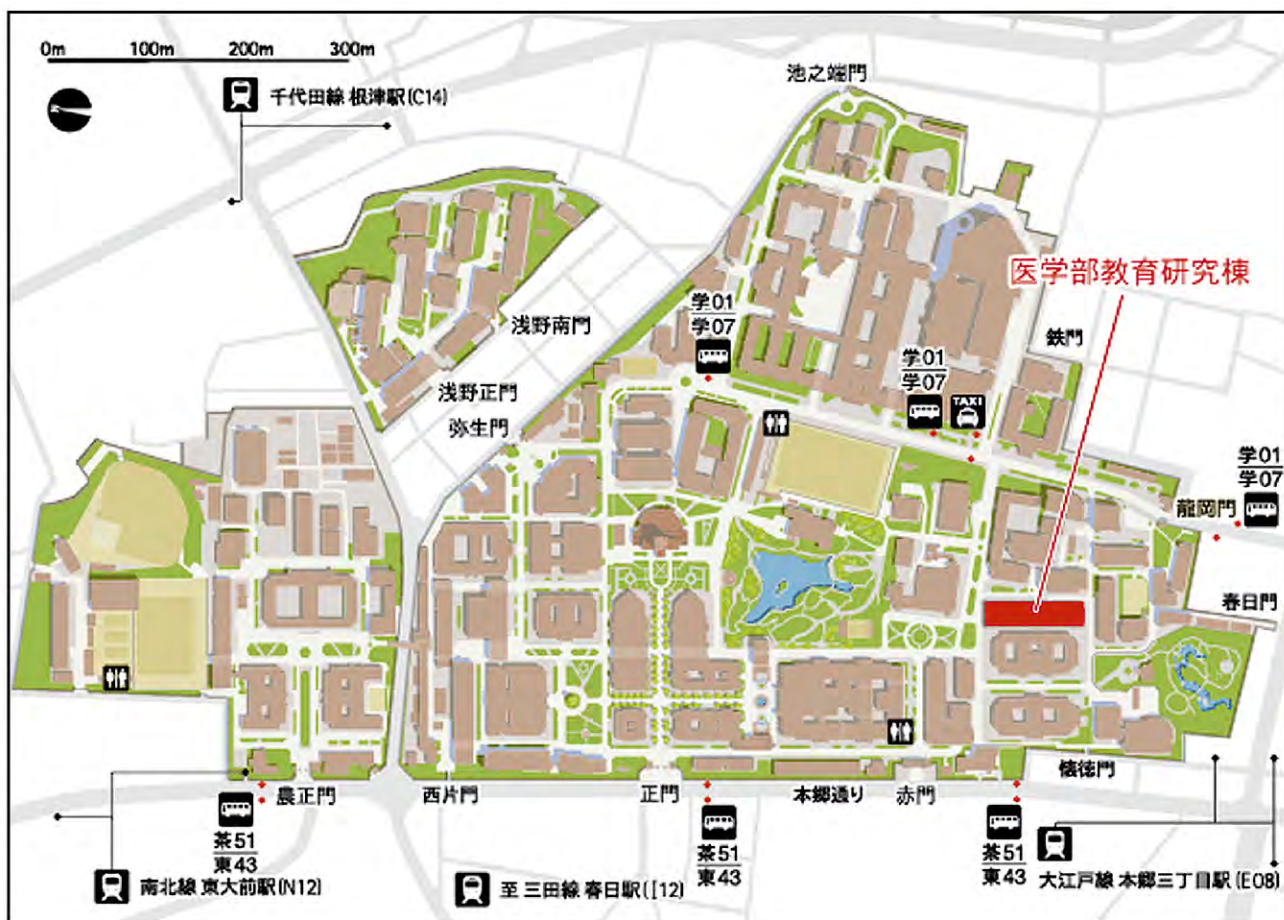
memo

A series of horizontal dashed lines for writing.

会場地図

東京大学医学部教育研究棟

〒113-8654 東京都文京区本郷7-3-1
TEL 03-3812-2111 (代表)



- ・本郷三丁目駅（地下鉄 丸ノ内線） 徒歩 8分
- ・本郷三丁目駅（地下鉄 大江戸線） 徒歩 6分
- ・湯島駅 又は 根津駅（地下鉄 千代田線） 徒歩 8分
- ・東大前駅（地下鉄 南北線） 徒歩 1分
- ・春日駅（地下鉄 三田線） 徒歩10分



高脂血症治療剤

薬価基準収載 指定医薬品 処方せん医薬品^注

トライコア[®] カプセル 67mg / 100mg
微粉化フェノフィブラート 注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

●「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意」等については、添付文書をご参照ください。

2007年11月作成 TCC204 (LS) 0711改3

販売 **TEIJIN** 帝人ファーマ株式会社
資料請求先：帝人ファーマ株式会社 学術情報部
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
提携 Laboratoires FOURNIER S.A.(France)