
病態生化学講座

【研究プロジェクト名および概要】

I. 糖尿病遺伝素因の統合的解析と治療法の開発

我々は転写因子 hepatocyte nuclear factor の遺伝子異常により糖尿病が発症すること (**Nature 1996a, 1996b, Nature Genet. 1997, Cell Metabolism 2005**) や、KCNQ1 遺伝子多型が2型糖尿病の疾患感受性に関与していることを明らかにした (**Nature Genet. 2008**)。また低酸素がインスリン分泌を障害することも明らかにしている (**JBC 2011, 2017, EMBO Rep 2023**)。これら分子による代謝制御の全貌を解明することで、生活習慣病の代表である2型糖尿病の成因を明らかにする。

II. SIRT を標的としたインスリン抵抗性・メタボリックシンドローム発症機構の解明

我々は sirtuin ファミリーに属する SIRT7 が肥満・糖尿病・脂肪肝など様々な疾患の発症に重要な働きになっていることを明らかにした (**Cell Metabolism 2014, Nature Communications 2018, Nature Communications 2022**)。SIRT7 を分子標的とした脂肪肝やメタボリックシンドロームに対する新規治療法の開発を行う。

【教職員および大学院生】

教授	山縣 和也	【メールアドレス】 k-yamaga@kumamoto-u.ac.jp
助教	佐藤 叔史	ysato413@kumamoto-u.ac.jp
助教	津山 友徳 (健康長寿代謝制御研究センター)	t-tsuyama@kumamoto-u.ac.jp
文部科研研究員	水本 智也	
大学院学生(博士課程)	KIBRIA MOHAMMAD GLAM	
大学院学生(博士課程)	PANENGGAK NUR SYAHADATI RETNO	
大学院学生(博士課程)	SARANARUK PAKSIREE	
大学院学生(博士課程)	DAS AVIZIT	
大学院学生(修士課程)	佐藤 剛成	
医学科 5 年生	梶原 名津	
医学科 5 年生	西川 幸花	
医学科 5 年生	八藤丸 彰斗	
医学科 2 年生	小山 晃生	
文部科研事務支援者	管 優美	biochem2@kumamoto-u.ac.jp

【連絡先】 Tel:096-373-5070 Fax:096-364-6940

【ホームページ】 <https://www.kumamoto-medbiochem.com>

【特殊技術・特殊装置】 遺伝子クローニング、シーケンス、定量PCR、プルダウンアッセイ、免疫沈降、細胞培養 (レトロ・アデノウイルスによる遺伝子導入)、siRNA/shRNA によるノックダウン、レポーターアッセイ、ChIP アッセイ、シングルセル解析、エピゲノム解析、臍島単離、肝細胞単離、低酸素培養、FACS、インスリン分泌実験、ELISA、免疫染色

【英文論文】

1. Yamagata K, Mizumoto T, Yoshizawa T: The emerging role of SIRT7 in glucose and lipid metabolism. **Cells** 13: 48, 2023
2. Guo X, Tan S, Wang T, Sun R, Li S, Tian P, Li M, Wang Y, Zhang Y, Yan Y, Dong Z, Yan L, Yue X, Wu Z, Li C, Yamagata K, Gao L, Ma C, Li T, Liang X: NAD⁺ salvage governs mitochondrial metabolism invigorating NK cell anti-immunity. **Hepatology** 78: 468-485, 2023
3. Tsuyama T, Sato Y, Yoshizawa T, Matsuoka T, Yamagata K: Hypoxia causes pancreatic b-cell dysfunction and impairs insulin secretion by activating the transcriptional repressor BHLHE40. **EMBO reports** e56227, 2023
4. Yamazaki M, Hino S, Usuki S, Miyazaki Y, Oda T, Nakao M, Ito T, Yamagata K: YAP/BRD4-controlled ROR1 promotes tumor-initiating cells and hyperproliferation in pancreatic cancer. **EMBO J** e112614, 2023
5. Yoshizawa T, Sato Y, Sobuz SU, Mizumoto T, Tsuyama T, Karim MF, Miyata K, Tasaki M, Yamazaki M, Kariba Y, Araki N, Araki E, Kajimura S, Oike Y, Braun T, Bober E, Auwerx J, Yamagata K: SIRT7 suppresses energy expenditure and thermogenesis by regulating brown adipose tissue functions in mice. **Nature Communications** 13:7439,2022
6. Mizumoto T, Yoshizawa T, Sato Y, Ito T, Tsuyama T, Satoh A, Araki S, Tsujita K, Tamura M, Oike Y, Yamagata K: SIRT7 Deficiency Protects against Aging-Associated Glucose Intolerance and Extends Lifespan in Male Mice. **Cells** 11:3609,2022
7. Sakaguchi M, Okagawa S, Okubo Y, Otsuka Y, Fukuda K, Igata M, Kondo T, Sato Y, Yoshizawa T, Fukuda T, Yamagata K, Cai W, Tseng YH, Sakaguchi N, Kahn CR, Araki E: Phosphatase protector alpha4 (α 4) is involved in adipocyte maintenance and mitochondrial homeostasis through regulation of insulin signaling. **Nature Communications** 13:6092,2022
8. Mizutani H, Sato Y, Yamazaki M, Yoshizawa T, Ando Y, Ueda M, Yamagata K: SIRT7 Deficiency Protects against A β 42-Induced Apoptosis through the Regulation of NOX4-Derived Reactive Oxygen Species Production in SH-SY5Y Cells. **International Journal of Molecular Sciences** 23:9027,2022
9. Daikuzono H, Yamazaki M, Sato Y, Takahashi T, Yamagata K: Development of a DELFIA method to detect oncofetal antigen ROR1-positive exosomes. **Biochemical and Biophysical Research Communications** 578:170-176,2021
10. Akter F, Tsuyama T, Yoshizawa T, Sobuz SU, Yamagata K: SIRT7 regulates lipogenesis in adipocytes through deacetylation of PPAR γ 2. **Journal of Diabetes Investigation** 12:1765-1774,2021