

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

|   |         |  |         |         |             |
|---|---------|--|---------|---------|-------------|
| 研究テーマ<br>(和文) AB  |         | 老化ならびに肝障害を制御する新規因子 SIK の機能解明   |         |         |             |
| 研究テーマ<br>(欧文) AZ  |         | Characterization of the novel factor, SIK, in the regulation of aging and hepatic function |         |         |             |
| 研究氏<br>代表者  | かたかな CC | 姓) タケモリ  | 名) ヒロシ  | 研究期間 B  | 2010～ 2012年 |
|   | 漢字 CB   | 竹森   | 洋       | 報告年度 YR | 2012年       |
|   | ローマ字 CZ | Takemori   | Hiroshi | 研究機関名   | 医薬基盤研究所     |
| 研究代表者 CD<br>所属機関・職名   |         | 独立行政法人 医薬基盤研究所・代謝疾患関連タンパク探索プロジェクトリーダー  |         |         |             |
| 概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。)   |         |  |         |         |             |
| <p>生体に取り込まれたコレステロールの代謝調節において、コレステロールが過剰な場合は、核内受容体の LXR が代謝物を感知しコレステロールの排出経路を活性化させ、反対に少ない場合は、SREBP が活性化されコレステロールの生合成経路が活性化される。本研究では、塩誘導性キナーゼ 3 (SIK3) の遺伝子破壊マウス (KO) を解析することで、コレステロールを中心とした生体エネルギー代謝の複雑な制御を解明した。SIK3-KO マウスにコレステロールのみが多い食事を負荷すると、肝臓にコレステロールの固まりが沈着し肝臓外および体外に排出されなかった。また、脂肪のみが多い食事は肝障害を低減させた。すなわち、コレステロールと中性脂肪の代謝はセットで調節されており、そのバランスを SIK3 が制御している。SIK3 が欠損した場合は、新規の脂肪合成が低下しているため、外から脂肪を供給すると肝機能が改善されるが、その際にコレステロール代謝が異常 (過剰量の負荷) を伴うと、中性脂肪負荷が逆に作用し、肝機能をさらに増悪させるということが判明した。肝機能の悪化は、コレステロールから合成される胆汁酸の排出不全が原因であると考えられるが、SIK3-KO マウスでは胆汁酸の合成・排出制御が、食事に反応していないことも明らかとなった。例えば、胆汁酸は脂肪吸収に必要であるため、高脂肪食負荷時は必要以上の胆汁酸供給は不要となり、胆汁酸の合成が抑制されるが、SIK3-KO マウスではその抑制は観察されない。インスリンが栄養の蓄積・代謝制御の中心分子であるが、SIK3 はインスリンと平行して機能するシグナルであり、栄養素間の分配に特に重要であると示唆された。また、これらの現象にはビタミン A の代謝も関わっていることが明らかとなり、SIK3 が糖・脂質代謝の中心的制御分子であることが明らかとなった。</p> |         |  |         |         |             |
| キーワード FA  | SIK3    | CREB   | コレステロール | 胆汁酸     |             |

(以下は記入しないでください。)

|            |  |  |  |  |           |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------|--|--|--|--|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 助成財団コード TA |  |  |  |  | 研究課題番号 AA |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 研究機関番号 AC  |  |  |  |  | シート番号     |  |  |  |  |  |  |  |  |

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

|    |                    |  |                   |          |   |   |   |                    |
|----|--------------------|--|-------------------|----------|---|---|---|--------------------|
| 雑誌 | 論文標題 <sup>GB</sup> | Involvement of SIK3 in glucose and lipid homeostasis in mice.  |                   |          |   |   |   |                    |
|    | 著者名 <sup>GA</sup>  | Uebi T., et al.,   | 雑誌名 <sup>GC</sup> | PLoS ONE |   |   |   |                    |
|    | ページ <sup>GF</sup>  | e37803   | 発行年 <sup>GE</sup> | 2        | 0 | 1 | 2 | 巻号 <sup>GD</sup>   |
| 雑誌 | 論文標題 <sup>GB</sup> | A potent inhibitor of SIK2, 3, 3', 7-trihydroxy-4'-methoxyflavon (4'-O-methylfisetin), promotes melanogenesis in B16F10 melanoma cells |                   |          |   |   |   |                    |
|    | 著者名 <sup>GA</sup>  | Kumagai A., et al.   | 雑誌名 <sup>GC</sup> | PLoS ONE |   |   |   |                    |
|    | ページ <sup>GF</sup>  | e26148   | 発行年 <sup>GE</sup> | 2        | 0 | 1 | 1 | 巻号 <sup>GD</sup>   |
| 雑誌 | 論文標題 <sup>GB</sup> |  |                   |          |   |   |   |                    |
|    | 著者名 <sup>GA</sup>  |  | 雑誌名 <sup>GC</sup> |          |   |   |   |                    |
|    | ページ <sup>GF</sup>  | ~  | 発行年 <sup>GE</sup> |          |   |   |   | 巻号 <sup>GD</sup>   |
| 図書 | 著者名 <sup>HA</sup>  |  |                   |          |   |   |   |                    |
|    | 書名 <sup>HC</sup>   |  |                   |          |   |   |   |                    |
|    | 出版者 <sup>HB</sup>  |  | 発行年 <sup>HD</sup> |          |   |   |   | 総ページ <sup>HE</sup> |
| 図書 | 著者名 <sup>HA</sup>  |  |                   |          |   |   |   |                    |
|    | 書名 <sup>HC</sup>   |  |                   |          |   |   |   |                    |
|    | 出版者 <sup>HB</sup>  |  | 発行年 <sup>HD</sup> |          |   |   |   | 総ページ <sup>HE</sup> |

欧文概要<sup>EZ</sup>

Salt-inducible kinase 3 (SIK3), an AMP-activated protein kinase-related kinase, is induced in the murine liver after the consumption of a diet rich in fat, sucrose, and cholesterol. To examine whether SIK3 can modulate glucose and lipid metabolism in the liver, we analyzed phenotypes of SIK3-deficient mice. *Sik3*<sup>-/-</sup> mice have a malnourished the phenotype (*i.e.*, lipodystrophy, hypolipidemia, hypoglycemia, and hyper-insulin sensitivity) accompanied by cholestasis and cholelithiasis. The hypoglycemic and hyper-insulin-sensitive phenotypes may be due to reduced energy storage, which is represented by the low expression levels of mRNA for components of the fatty acid synthesis pathways in the liver. The biliary disorders in *Sik3*<sup>-/-</sup> mice are associated with the dysregulation of gene expression programs that respond to nutritional stresses and are probably regulated by nuclear receptors. Retinoic acid plays a role in cholesterol and bile acid homeostasis, whereas ALDH1a which produces retinoic acid, is expressed at low levels in *Sik3*<sup>-/-</sup> mice. Lipid metabolism disorders in *Sik3*<sup>-/-</sup> mice are ameliorated by the treatment with 9-cis-retinoic acid. In conclusion, SIK3 is a novel energy regulator that modulates cholesterol and bile acid metabolism by coupling with retinoid metabolism, and may alter the size of energy storage in mice.