

(様式2)

公益社団法人日本栄養・食糧学会 研究業績

<奨励賞>

1. 候補者

研究題目:(和)	食事誘導性の糖・脂質代謝異常の遺伝因子に関する研究		
(英)	The study of genetic factors for diet-induced dysfunction of glucose and lipid metabolism.		
氏名:(和)	小林 美里		
(英)	KOBAYASHI MISATO		
所属機関:(和)	名古屋大学大学院生命農学研究科 助教		
(英)	Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University Assistant Professor		
学位:	農学博士 (平成 16 年 3 月)	最終学歴:	平成 16 年 3 月、名古屋大学大学院生命農学研究科 博士後期課程修了
専門分野	①栄養生理学、②栄養生化学、③分子栄養学、④公衆栄養学、⑤臨床・病態栄養学、⑥食生態学、⑦調理科学、⑧食品化学・食品分析学、⑨食品機能学、⑩食品工学、⑪食品加工・流通・貯蔵学、⑫食品衛生・安全学、⑬生理学、⑭生化学、⑮分子生物学、⑯臨床医学(内科系)、⑰臨床医学(外科系)、⑱その他		
履歴	平成 16 年 4 月～平成 19 年 3 月	日本学術振興会特別研究員 (PD, 大阪大学大学院医学系研究科)	
	平成 19 年 4 月～現在	名古屋大学大学院生命農学研究科、助教	
会員番号:	0099937222	入会年度:	平成 16 年度

2. 研究業績要旨(1,000 字以内)

近年の 2 型糖尿病、肥満、脂肪肝などの生活習慣病患者数の増加は、各個人の遺伝的素因に栄養状態の変化が加わることで生じる遺伝子と食事因子間の相互作用によるものである。申請者は、このような栄養条件と相互作用して生活習慣病を発症させる疾患感受性遺伝子の解明を目指して、遺伝的因子と栄養条件とを厳密に制御できるモデル動物を用いた遺伝解析を進め、以下の知見を見出している。

2 型糖尿病を発症しないマウス SM/J と A/J 系統から作出された 19 系統からなる SMXA 組換え近交系統群の中に、高炭水化物食摂取時に糖尿病を発症する系統 (SMXA5, SMXA30) が存在することを見出した。遺伝解析の手法である量的形質遺伝子座 (QTL) 解析により、非糖尿病系統から複数の糖尿病遺伝子座の同定に成功し、正常系統に潜在するこれらの糖尿病遺伝子座の組み合わせによって糖尿病が発症するメカニズムを提唱した (論文 13, 19, 20)。

更に、SMXA5 系統が高脂肪食誘発性の糖尿病、脂肪肝、肥満を発症する事を見出し (論文 18)、QTL 解析および染色体部分置換マウスの作出により、SMXA5 系統の第 2 番染色体中央部に存在する糖尿病遺伝子座 (*T2dm2sa*) が高脂肪食摂取下で糖尿病発症に寄与していることを証明した (論文 14)。同様に、この系統の第 12 番染色体セントロメア側に脂肪肝を誘発する遺伝子座 (*Fllsa*) を同定した (論文 11)。ポジショナルクローニングの手法によって責任遺伝子を同定するための染色体部分置換系統の作出を進める一方で、網羅的遺伝子発現量解析およびエクソーム解析により、新規な脂肪肝候補遺伝子として *Iah1*

遺伝子（酵母エステラーゼの哺乳類でのホモログ）を抽出し、この遺伝子の SMXA5 系統での変異を発見した。Iah1 は肝細胞を用いた *in vitro* の実験系において脂肪酸・トリグリセリド合成に関与する遺伝子の発現を低下させ、肝細胞内脂肪量を低下させる作用を持つことを見出している（学会発表 3）。現在、Iah1 の役割を個体レベルで明らかにするために、Iah1 ノックアウトマウスにおいてこの遺伝子の機能解析を進めている。

以上の研究成果は、高脂肪食摂取により誘発される 2 型糖尿病および脂肪肝の原因遺伝子の同定につながり、さらにはこれら疾患の遺伝因子と食事因子との相互作用の解明に寄与するものと考えられる。

3. 報文等のリスト

(1) 論文等 (20 編以内)

主要な 5 編に○印を付すこと。

1. * **Kobayashi M**, Matsuda Y, Iwai H, Hiramitsu M, Inoue T, Katagiri T, Yamashita Y, Ashida H, Murai A, Horio F. Coffee improves insulin-stimulated Akt phosphorylation in liver and skeletal muscle in diabetic KK-Ay mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 58:408–414 (2012)
2. **Kobayashi M**, Kawashima H, Takemori K, Ito H, Murai A, Yamada K, Uemura D, Horio F. Ternatin, a cyclic peptide isolated from mushroom, and its derivative suppress hyperglycemia and hepatic fatty acid synthesis in spontaneously diabetic KK-A^y mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 427: 299-304 (2012)
3. Ohno T, Hata K, Baba T, Io F, **Kobayashi M**, Horio F, Nishimura M. Establishment of consomic strains derived from A/J and SM/J mice for genetic analysis of complex traits. *Mamm. Genome* 23:764-769 (2012)
4. 小林 美里、堀尾文彦
2 型糖尿病動物モデルを用いた糖尿病発症因子解析の最新動向 最新臨床糖尿病学(上) 日本臨床 202-206 (2012)
5. Matsuda Y, **Kobayashi M**, Yamauchi R, Ojika M, Hiramitsu M, Inoue T, Katagiri T, Murai A, Horio F.
Coffee and caffeine improve insulin sensitivity and glucose tolerance in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem.* 75:2309-2315 (2011)
6. **Kobayashi M**, Ohno T, Hada N, Fujiyoshi M, Kuga M, Nishimura M, Murai A, Horio F. Genetic analysis of abdominal fat distribution in SM/J and A/J mice. *J Lipid Res.* 51:3463-3469 (2010)
7. Yamauchi R, **Kobayashi M**, Matsuda Y, Ojika M, Shigeoka S, Yamamoto Y, Tou Y, Inoue T, Katagiri T, Murai A, Horio F.
Coffee and caffeine ameliorate hyperglycemia, fatty liver, and inflammatory adipocytokine expression in spontaneously diabetic KK-Ay mice. *J Agric Food Chem.* 58:5597-5603 (2010)
- 8.* **Kobayashi M**, Hada N, Hoshino H, Ozawa T, Umeshita K, Nishimura M, Murai M, Ohno T, Horio F.
Confirmation of diabetes-related QTLs derived from SM/J and A/J mice by using congenic strains fed a high-carbohydrate or high-fat diet. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 55:257-263 (2009)
9. Hada N, **Kobayashi M**, Fujiyoshi M, Ishikawa A, Kuga M, Nishimura M, Ebihara S, Ohno T, Horio F.
Quantitative trait loci for impaired glucose tolerance in nondiabetic SM/J and A/J mice. *Physiol Genomics* 35:65-74 (2008)

10. 堀尾 文彦、小林 美里
2 型糖尿病自然発症モデル動物と糖尿病原因遺伝子の解析の現状
化学と生物 46(10): 710-716 (2008)
- ⑪ Kumazawa M, Kobayashi M, Io F, Kawai T, Nishimura M, Ohno T, Horio F.
Searching for genetic factors of fatty liver in SMXA-5 mice by quantitative trait loci analysis under a high-fat diet. *J Lipid Res.* 48:2039-2046 (2007)
12. Kobayashi M, Ikegami H, Fujisawa T, Nojima K, Kawabata Y, Noso S, Babaya N, Itoi-Babaya M, Yamaji K, Hiromine Y, Shibata M, Ogihara T.
Prevention and treatment of obesity, insulin resistance and diabetes by bile acid binding resin. *Diabetes* 56:239-247 (2007)
13. Kobayashi M, Ohno T, Kawada T, Ikegami H, Nishimura M, Horio F.
Serum adiponectin concentration: its correlation with diabetes-related traits and quantitative trait loci analysis in mouse SMXA recombinant inbred strains. *Biosci Biotechnol Biochem.* 70:677-683 (2006)
- ⑫ Kobayashi M, Io F, Kawai T, Kumazawa M, Ikegami H, Nishimura M, Ohno T, Horio F.
Major quantitative trait locus on chromosome 2 for glucose tolerance in diabetic SMXA-5 mouse established from non-diabetic SM/J and A/J strains. *Diabetologia* 49:486-495 (2006)
15. Horio F, Teradaira S, Imamura T, Anunciado RV, Kobayashi M, Namikawa T, Niki I.
The HND mouse, a nonobese model of type 2 diabetes mellitus with impaired insulin secretion. *Eur J Endocrinol.* 153:971-979 (2005)
16. 小林美里、大野民生、井尾房代、河合隆博、西村正彦、堀尾文彦
リコンビナント・インブレット系統マウスを用いた 2 型糖尿病原因遺伝子の探索。肥満研究(日本肥満学会誌) 10:81-83 (2004)
17. Kobayashi M, Ohno T, Tsuchiya T, Horio F.
Characterization of diabetes-related traits in MSM and JF1 mice on high-fat diet. *J Nutr Biochem.* 15:614-621 (2004)
18. Kobayashi M, Io F, Kawai T, Nishimura M, Ohno T, Horio F.
SMXA-5 mouse as a diabetic model susceptible to feeding a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem.* 68:226-230 (2004)
19. 小林美里、堀尾文彦
2 型糖尿病の原因遺伝子を探せ-リコンビナント近交系マウスの利用によって、染色体マッピングが簡単に。化学と生物 41: 212-214 (2003)
- ⑬ Kobayashi M, Ohno T, Tsuji A, Nishimura M, Horio F.
Combinations of nondiabetic parental genomes elicit impaired glucose tolerance in mouse SMXA recombinant inbred strains. *Diabetes* 52:180-186 (2003)

(2) 過去 5 年間の本学会での活動状況

(一般発表)

第 67 回日本栄養・食糧学会大会 (平成 25 年 5 月、名古屋大)

1. 小林美里、立石壮志、鈴木京、大野民生、大野欽司、伊藤美佳子、村井篤嗣、堀尾文彦
マウス第 12 番染色体の脂肪肝感受性遺伝子座に存在する遺伝子のエクソーム解析
2. 浜名芳輝、小林美里、平光正典、井上孝司、片桐孝夫、村井篤嗣、堀尾文彦
STZ 誘発性糖尿病モデルにおけるコーヒーの発症抑制効果

第 64 回日本栄養・食糧学会中部支部大会 (平成 24 年 12 月、名古屋大)

3. 都築佳奈、小林美里、鈴木京、大野民生、村井篤嗣、堀尾文彦
マウスにおける脂肪肝感受性遺伝子の候補遺伝子が脂質代謝に及ぼす影響

第 66 回日本栄養・食糧学会大会（平成 24 年 5 月、仙台、東北大）

4. 小林美里、岩永耕一郎、大野 民生、村井 篤嗣、庫本 高志、芹川 忠夫、堀尾 文彦
食餌誘導性高コレステロール血症感受性の異なるラットにおける肝臓の遺伝子発現量解析
5. 徳田優希、三浦奈津子、小林美里、村井篤嗣、堀尾文彦
アスコルビン酸欠乏による肝臓の酸化的ストレス防御系の変動

第 65 回日本栄養・食糧学会大会（平成 23 年 5 月、東京、お茶の水女子大）

6. 小林美里、立石壮志、都築佳奈、大野民生、村井篤嗣、堀尾文彦
マウス第 12 番染色体上に存在する脂肪肝感受性遺伝子座の候補遺伝子の解析
7. 三浦奈津子、星長夕貴子、小林美里、村井篤嗣、伊藤弘幸、森田達也、堀尾文彦
アスコルビン酸欠乏により惹起される肝臓の炎症様変化の機能解析

第64回日本栄養・食糧学会大会（平成22年5月、徳島）

8. 小林美里、田口千恵、立石壮志、大野民生、村井篤嗣、堀尾文彦
高脂肪食性脂肪肝の感受性遺伝子座 (*F11sa*) の肥満・糖代謝に対する作用：コンソミックマウスでの解析
9. 松田侑士、小林美里、山内理愛、藤良江、平光正典、片桐孝夫、村井篤嗣、堀尾文彦
コーヒーおよびカフェインの高脂肪食誘発性糖尿病に対する抑制効果と作用機構
10. 吉村修、三浦奈津子、小林美里、村井篤嗣、伊藤弘幸、森田達也、堀尾文彦
アスコルビン酸欠乏による肝臓の炎症様変化とその機構の解析

第58回日本栄養・食糧学会中部支部大会（平成21年11月、名古屋大）

11. 松田侑士、小林美里、山内理愛、村井篤嗣、藤良江、平光正典、片桐孝夫、堀尾文彦
コーヒーおよびカフェインの抗糖尿病効果とその作用機構の解析

第63回日本栄養・食糧学会大会（平成21年5月、長崎）

12. 山内理愛、小林美里、松田侑士、村井篤嗣、片桐孝夫、藤良江、堀尾文彦
コーヒーの抗糖尿病成分の探索—カフェインおよびクロロゲン酸の抗糖尿病効果の検討

（一般演題座長）

第 67 回日本栄養・食糧学会大会（平成 25 年 5 月、名古屋大）

栄養生理:脂質代謝(8)セッション 座長

(3) 特記事項

特になし