

# フロンティアサイエンス機構 テニュアトラック教員の 5 年間の成果報告

24 年 4 月からの所属と職名

福間 剛士

理工研究域電子情報学系・教授

井上 啓

医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・教授

Wong, Richard

理工研究域自然システム学系・教授

森下 知晃

理工研究域自然システム学系・教授

佐藤 純

医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・教授

堀家 慎一

学際科学実験センター・准教授

太田 嗣人

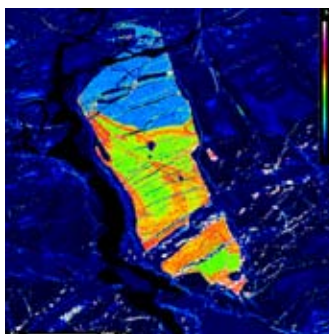
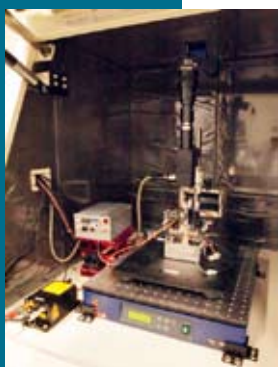
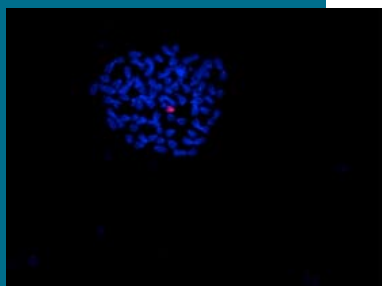
医薬保健研究域脳・肝インターフェイスメディシン研究センター・准教授

松木 篤

環日本海域環境研究センター・准教授

FSO のテニュアトラック教員は，平成 24 年 4 月から各部局の教員として，研究のみならず教育においても活躍が期待されます。

各教員のこれまでの研究概要と成果について報告します。



# 中枢神経による肝臓の糖脂質代謝制御機構の解明

井上 啓

## 1. 着任時の研究計画の概要

肝臓における糖産生調節は、個体における糖代謝制御に密接に関与している。特に、糖尿病においては、肝糖産生の増加が血糖値上昇と密接に相関することが知られている。肝糖産生は、関連する代謝酵素の遺伝子発現調節により制御されており、個体糖代謝の中心的調節因子であるインスリンは、肝糖産生関連酵素の遺伝子発現を強力に抑制する。実際に、インスリン作用障害（インスリン抵抗性）に伴う糖尿病では、肝糖産生関連酵素の発現が増加することが、肝糖産生の増加の主因となっている。

インスリンは、肝臓インスリン受容体を介した直接的制御作用とともに、中枢神経インスリン作用を介した間接的作用により、肝糖産生を制御している。我々は、中枢神経インスリン作用が、肝臓において IL-6 発現を増加させ、転写因子 Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) を活性化することにより肝糖産生関連酵素の発現を抑制することを見出している (Nat Med. 10: 168, 2004.; Cell Metab. 3: 267, 2006.; 研究成果 Review#1. Inoue H. Biomedical Reviews. In press.)。

このような背景のもとに、金沢大学フロンティアサイエンス機構において、2008 年 2 月より「中枢神経による肝臓の糖代謝制御機構の解明」を目的とした研究を行っている。具体的には、STAT3 を介した肝糖代謝調節の制御メカニズムの解明、特に、小胞体ストレスによる肝 STAT3 活性抑制の役割とメカニズムの解明を行っている。さらに、共同研究を通して、中枢神経作用による個体エネルギー代謝制御の重要性の解明にも取り組んでいる。

## 2. 現時点での研究成果の概要

肥満において、肝臓における小胞体ストレスが、インスリン抵抗性を引き起こすことが知られている。一方で、中枢神経作用による肝糖産生調節に対する小胞体ストレスの作用については、十分な解明がなされていない。その中において、我々は、肝臓小胞体ストレスが、肝臓 STAT3 活性化および STAT3 依存性肝糖新生酵素発現抑制を阻害することを見出した。STAT3 活性化には、JAK2 活性化と、STAT3 のアセチル化が重要であることが明ら

かにされている。肝臓小胞体ストレスは、JAK2 チロシン脱リン酸化による活性抑制とともに、ヒストン脱アセチル化酵素を介した STAT3 アセチル化阻害の二つのメカニズムにより、肝臓 STAT3 を抑制する。さらに、このような小胞体ストレスによる肝臓 STAT3 活性の障害を軽減することにより、肥満に伴うインスリン抵抗性の改善を来すことを見出している (研究成果 Original articles#1. Diabetes. 61: 61, 2012)。すなわち、小胞体ストレスによる肝臓 STAT3 活性の障害メカニズムは、インスリン抵抗性治療の標的である可能性を示唆している。

また、インスリン同様に、中枢神経レプチン作用も個体エネルギー代謝に重要な役割を果たしていることが知られており、共同研究を通して、我々もその作用メカニズムの重要性の解明に取り組んでいる。その過程において、我々は、CREB regulated transcription coactivator 1 (Crtc1), Crtc2 および Crtc3 ノックアウトマウスの解析に参画し、中枢神経レプチン作用による個体糖代謝調節のメカニズムの解明をおこなった。レプチン依存性の視床下部 Crtc1 活性化が重要な役割を果たしていることを明らかにしている (研究成果 Original articles#5. Nat Med. 14: 1112, 2008.)。さらに、Crtc2/3 の各ノックアウトマウスの解析から、肝糖新生系酵素遺伝子転写における肝臓 Crtc2 の重要性の解明 (研究成果 Original articles#3. Proc Natl Acad Sci USA. 107: 3087, 2010.)、中枢神経レプチン作用による交感神経依存性脂肪分解メカニズムにおける脂肪組織 Crtc3 の重要性の解明 ((研究成果 Original articles#3. Nature 468:933, 2010.) を行っている。

### [Original articles]

1. Kimura K, Yamada T, Matusmoto M, Kido Y, Hosooka T, Asahara S, Matsuda T, Ota T, Watanabe H, Sai Y, Miyamoto K, Kaneko S, Kasuga M, **Inoue H.**\* Endoplasmic Reticulum Stress Inhibits STAT3-dependent Suppression of Hepatic Gluconeogenesis via Dephosphorylation and Deacetylation. Diabetes. 61: 2012: 61-73
2. Song Y, Altarejos J, Goodarzi MO, **Inoue H**, Guo X, Berdeaux R, Kim JH, Goode J, Igata M, Paz JC, Hogan MF, Singh PK, Goebel N, Vera L, Miller N, Cui J, Jones

MR, CHARGE Consortium, GIANT Consortium, Chen YI, Taylor KD, Hsueh WA, Rotter JI, Montminy M. The CREB Coactivator CRTC3 Links Catecholamine Signaling to Energy Balance. Nature 468: 2010: 933-9.

3. Wang Y, **Inoue H**, Ravnskjaer K, Viste K, Miller N, Liu Y, Hedrick S, Vera L, Montminy M. Targeted disruption of the CREB coactivator Crtc2 increases insulin sensitivity. Proc Natl Acad Sci USA. 107: 2010: 3087-92

4. Altarejos JY, Goebel N, Conkright MD, **Inoue H**, Xie J, Arias CM, Sawchenko PE, Montminy M. The Creb1 coactivator Crtc1 is required for energy balance and fertility. Nat Med. 14: 2008: 1112-7.

[Review]

1. **Inoue H**. Regulation of glucose metabolism by central insulin action. Biomedical Reviews. In press.

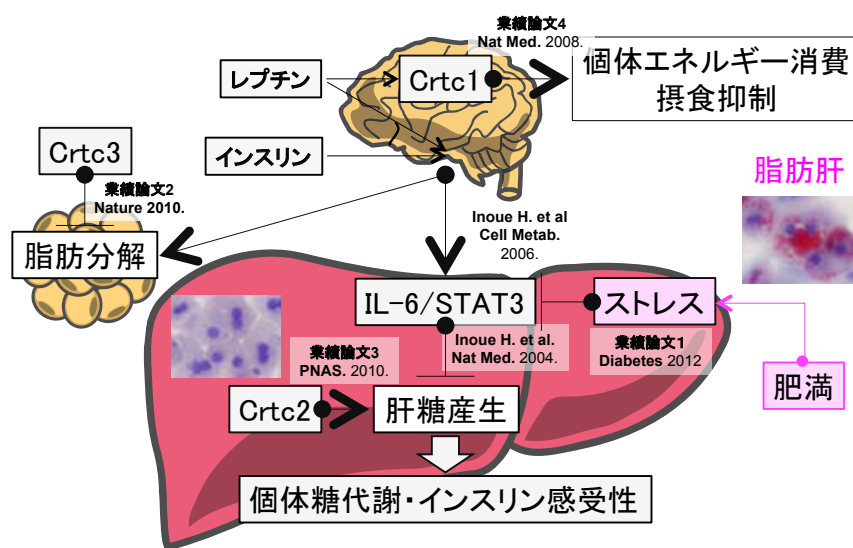
### 3. この制度の感想・意見

金沢大学の「新領域創成をめざす若手研究者育成特任制度」の手厚い助成のもとで、研究室のセットアップと

研究推進を行えたことは大変恵まれていたと感じている。また、そのような環境であったからこそ、若輩にもかかわらず人材及び研究費などの研究室運営の様々な問題点に対応できてきたものと考えている。

### 4. これからの抱負

H24 年度に 2 年目を迎える本学第 2 期中期目標に掲げられているように、「本学に優位性が認められる研究を推進することにより世界的研究・教育拠点の形成に努めるとともに、現代的課題である環境教育のプログラムを構築するなど教育内容を充実しつつ、学域学類制の定着を図り、国際通用性のある教育によって高度専門職業人及び総合的教養を有した幅広い職業人を養成する」ことへの責任ある対応が求められると自覚している。医薬保健研究域 脳・肝インターフェースメディシン研究センターにおいて、第 2 期中期計画にあるように「世界に通用する高度な学術研究を組織的に推進する」ことを中心として、確実な貢献を行っていきたいと考えている。



井上らは、肝臓 STAT3 が、中枢神経インスリン作用のエフェクターとして、肝糖産生を制御に、個体糖代謝調節に重要な役割を果たすことを明らかにしている。また、肥満に伴う肝臓ストレスが STAT3 の活性化を阻害することも見出している。さらに、転写因子 CREB のマスターレギュレーターである Crtc1/2/3 の各ノックアウトマウスの作成・解析を行い、個体糖代謝調節におけるレプチン依存性の視床下部 Crtc1 活性化の役割、肝糖新生系酵素遺伝子転写および個体インスリン感受性における肝臓 Crtc2 の役割、さらに、交感神経依存性の脂肪分解調節における脂肪組織 Crtc3 の重要性の解明に参画している。