

『学会開催報告』

第7回基礎・臨床交流セミナー

新規肝臓由来ホルモンの探索と機能解析から
見えてきた糖尿病の仕組み

Lessons from type 2 diabetic liver

金沢大学医薬保健研究域恒常性制御学
篁 俊 成

2011年7月6日に第7回基礎・臨床交流セミナーで私たちの研究を発表する機会をいただいた。今後の学内共同研究のきっかけとなることを願って発表の概要を報告する。

1. 脂肪肝関連インスリン抵抗性の病態

アジア人のような肥満の軽度な民族で糖尿病が爆発的に増大している。この背景として、日本人がインスリン分泌不全を有することを疫学研究から示した¹⁾。また著者が誘導型一酸化窒素合成酵素を膵β細胞で過剰発現するトランスジェニックマウスで示した膵β細胞の破壊機構²⁾が、過栄養状態におけるインスリン再生細胞の量的減少の一因になりうる仮説を提示した。さらなる背景として、日本人では軽度の肥満で代謝異常と肝脂肪化が生じやすい可能性を疫学研究から示した³⁾。そして日本人のような肥満が軽度な民族では肝臓の脂肪化が肥満と独立して生活習慣病の基盤病態であるインスリン抵抗性と密接に関連することを臨床病理学的研究から示した⁴⁾。肝脂肪化はインスリン抵抗性の成因か結果か？糖尿病と肥満症は各々独立して肝臓の脂肪化を促進することを、輸血後慢性C型肝炎の自然歴から示した⁵⁾。インスリンは肝臓において、糖新生を抑制し、脂肪酸合成を促進する。2型糖尿病状態では肝臓におけるインスリン抵抗性は不均一になっている。エステル化されていないフリーのコレステロール⁶⁾や遊離脂肪酸⁷⁾がToxic Lipidとしてミトコンドリア活性酸素を介してインスリン抵抗性を形成することが、「脂質合成が亢進する一方、糖代謝に対するインスリン抵抗性が共存する」不均一なインスリン抵抗性の一因を担う可能性を提示した。

2. 糖尿病病態形成新規ヘパトカインの同定と機能解析

代謝の司令塔であり分泌タンパクの主要な産生源である肝臓には臓器間ネットワークを制御するヘパトカインが存在することが推定されてきたが、それらの同定と解析は未だ不十分である。著者らはSerial Analysis of Gene Expression (SAGE) 法⁸⁾およびDNA Chip法¹⁰⁾¹¹⁾を用いて、肝遺伝子発現量および糖負荷後2時間血糖値がインスリン抵抗性の重症度と極めてよく正相関するselenoprotein P (SeP) 遺伝子を同定した¹²⁾。この結果と一致して、血液中のSeP濃度も2型糖尿病患者では健常人と比較して上昇していた。さらに、肥満2型糖尿病モデル動物であるKKAYマウスやOLETFラットにおいても、血中SePタンパクが増加していた。

SePは、細胞の生存に不可欠な必須微量元素であるセレンを含んだアミノ酸であるセレノシステインを豊富に含有する分泌タンパクである。SePは肝臓から全身の組織へのセレン輸送およびRedoxを担うタンパクと考えられてきたが、エネルギー代謝における役割は認識されていなかった。

ヒト血液から精製したSePタンパクをマウスに投与すると、肝および骨格筋でのインスリンシグナル伝達が障害され、肝糖放出が亢進し、骨格筋へのインスリン依存性糖取り込みが低下し、耐糖能異常が生じた。一方、SePノックアウトマウスでは、耐糖能およびインスリン感受性が良好で、肝臓および骨格筋でのインスリンシグナル感受性は亢進していた。さらに2型糖尿病モデルであるKKAYマウスにおいて、siRNA投与による肝選択的SePノックダウンは、マウスの耐糖能およびインスリン抵抗性を改善した¹³⁾。これらの結果は、SePがインスリン抵抗性誘導ヘパトカインであること、肝臓でのSeP過剰産生が2型糖尿病状態での高血糖発症に寄与していることを示す。

3. SePによるインスリン抵抗性誘導の分子機構と生理的意義

SeP処置した肝細胞では脂肪酸β酸化に関わる酵素の遺伝子発現が抑制されていたことから、その上流を辿ったところ、SePはエネルギーセンサーAMPKの活性を抑制することがわかった。恒常活性型AMPKを過剰発現させた肝細胞ではSePによるインスリン抵抗性が部分的に解除されたことより、SePは少なくとも一部、AMPK活性を抑制することでインスリン抵抗性を誘導することがわかった¹⁴⁾。

今後さらに、SePが酸化ストレスを消去する作用を有するにもかかわらず、インスリン抵抗性を誘導するパラドックスを解明する必要がある。

培養肝細胞におけるSeP発現は、インスリンにより負に、グルコースおよびパルミチン酸により正に制御される。インスリンによるSePの負の制御と一致して、マウスではインスリン分泌が低下する空腹状態の肝でのSeP遺伝子発現は食後状態のそれと比較して上昇していた¹²⁾。このような制御は空腹状態でSePがインスリン抵抗性を誘導することで正常血糖維持する生理的必要性を満たし、膵からのインスリン分泌と肝からのSeP分泌の協調が全身の糖の恒常性を維持することを示唆する。

4. 共同研究のお願い

セミナーではさらに、現在取り組んでいるSePがVEGF抵抗性を介して糖尿病における血管合併症の病態に寄与する可能性、および肝臓における蛋白分解系の機能異常が肥満によるERストレスとインスリン抵抗性の形成に寄与する可能性を示す予備的知見を提示した。学内での共同研究にお声かけいただければ大変に幸いである。

文 献

- 1) Sakurai M, Miura K, Takamura T, et al. *Diabet Med* 26: 753-759, 2009
- 2) Takamura T, et al. *J Biol Chem* 273: 2493-2496, 1998
- 3) Ota T, Takamura T, et al. *Diabetes Care* 25: 1252-1253, 2002
- 4) Sakurai M, Takamura T, et al. *J Gastroenterol* 42: 312-317, 2007
- 5) Kita Y, Mizukoshi E, Takamura T, et al. *Metabolism* 56: 1682-1688, 2007
- 6) Matsuzawa N, Takamura T, et al. *Hepatology* 46: 1392-1403, 2007
- 7) Nakamura S, Takamura T, et al. *J Biol Chem* 284: 14809-14818, 2009
- 8) Misu H, Takamura T, et al. *Diabetologia* 50: 268-277, 2007
- 9) Takamura T, et al. *Curr Pharm Biotechnol* 9: 392-399, 2008
- 10) Takamura T, et al. *Diabetologia* 47: 638-647, 2004
- 11) Takamura T, et al. *Obesity (Silver Spring)* 16: 2601-2609, 2008
- 12) Misu H, Takamura T, et al. *Cell Metabolism* 12: 483-495, 2010