LECT2 functions as a hepatokine that links obesity to skeletal muscle insulin resistance

メタデータ	言語: English
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 蘭, 菲, Lan, Fei
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/42045

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号　医博甲第 2438 号　氏名　Lan Fei
論文審査担当者　主査　井上　啓　印
副査　村松　正道　印
山岸　正和　印

学位請求論文

題　　名　LECT2 functions as a hepatokine that links obesity to skeletal muscle insulin resistance
（肥満関連ヘパトカイン LECT2 は骨格筋インスリン抵抗性を発症させる）

掲載雑誌名　Diabetes　2014 年 1 月 29 日　Epub ahead of print

脂肪肝が内臓脂肪とは独立して全身のインスリン抵抗性と関連することを示唆されているが、その機序は完全には理解されていない。そこで、申請者は、肝臓より分泌されるタンパク質“ヘパトカイン”の産生異常が肥満や糖尿病の病態形成に寄与する可能性があると考え、肥満および脂肪肝と関連する新規ヘパトカインを同定し、その機能解析をおこなっている。

申請者は、糖尿病患者で肝遺伝子発現と BMI が正相関する因子として LECT2 (Leukocyte cell-derived chemotaxin-2)を同定した。ヒト血中 LECT2 濃度は肥満やインスリン抵抗性と正相関し、また、動物実験においても、高脂肪食負荷による脂肪肝誘導により血中 LECT2 濃度が上昇した。血中 LECT2 濃度の上昇する脂肪肝おいて、肝臓 AMPK リン酸化が減弱していた。一方で、マウスに絶食や運動を負荷すると血中 LECT2 濃度は減少し、肝での AMPK リン酸化は亢進した。ラット H4IIEC3 肝細胞に、恒常活性型 AMPK、優性阻害型 AMPK アデノウイルスをそれぞれ感染させ、LECT2 の遺伝子発現量を検討した。CA-AMPK 遺伝子導入で、LECT2 遺伝子発現は有意に減少した。一方、DN-AMPK アデノウイルスを感染させることで、LECT2 遺伝子発現は有意に増強した。これらの結果は AMPK が肝細胞で LECT2 遺伝子発現を負に制御することを示唆している。

LECT2 欠損マウスでは通常食飼育下において体重差はなかったが、糖およびインスリン負荷試験では耐糖能およびインスリン感受性の亢進を認めた。グルコースクランプ実験では、欠損マウスの末梢糖消失率は増加し、欠損マウスの骨格筋でのインスリン依存性の Akt リン酸化が亢進していた。欠損マウスは高脂肪食下で肥満が軽く、糖およびインスリン負荷試験では耐糖能およびインスリン感受性の改善を呈した。ウエスタンブロット実験では、高脂肪食下でも欠損マウスの筋においてインスリン誘導性 Akt リン酸化は亢進していた。欠損マウスを 60 時間絶食により、筋肉でのインスリン誘導性 Akt リン酸化の亢進はキャンセルされた。C2C12 マウス由来培養筋管細胞に組み換え LECT2 タンパクを処置すると、JNK リン酸化が増加し、インスリン依存性 Akt リン酸化は低下した。siRNA 投与によって JNK をノックダウンすると、この LECT2 タンパクによるインスリン抵抗性は軽減した。

本研究において、申請者は、肥満に伴い産生が増強し、骨格筋においてインスリン抵抗性を惹起するヘパトカインとして、LECT2 を見出した。さらに、LECT2 が肥満および脂肪肝に関連した筋インスリン抵抗性に対する新規治療標的になることを示唆している。これらの知見は、内分泌代謝研究領域において、糖代謝臓器としてのみならず、内分泌臓器として、肝臓が重要な役割を果たすことを示唆する重要な知見であり、学位に値する業績として評価された。