

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19558

研究課題名(和文) 受容体結合分子に着目した肥満症・メタボリック症候群に対する統合医療

研究課題名(英文) Integrative Medicine Focused on the Receptor Binding Molecule for Obesity and Metabolic Syndrome

研究代表者

小豆島 健護 (Kengo, AZUSHIMA)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：00760381

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：糖尿病や心血管病の発症リスクであるメタボリック症候群は、内臓脂肪型肥満や糖脂質代謝異常を特徴とする。申請者は、アンジオテンシン受容体結合蛋白ATRAPを脂肪組織で活性化させると、高カロリー摂取でおきる脂肪細胞の肥大化・炎症およびアンジオテンシン受容体の過剰活性化が是正され、内臓脂肪型肥満とインスリン抵抗性が改善することを示した。また、アンジオテンシンIIの作用亢進が、やせ型でもインスリン抵抗性を引き起こすことを示し、酸化ストレスによる骨格筋の糖取り込み機能の低下が原因である可能性を明らかにした。また骨格筋でATRAPを活性化させることにより、やせ型インスリン抵抗性を改善できることを示した。

研究成果の概要(英文)：Angiotensin II type 1 receptor (AT1R) is a major player in the signal transduction of renin-angiotensin system, and the overactivation of this signaling contributes to the progression of visceral obesity. AT1R-associated protein (ATRAP) promotes AT1R internalization along with the suppression of overactivation of tissue AT1R signaling. We demonstrated that the enhancement of ATRAP in adipose tissue ameliorated high-fat diet-induced visceral obesity and insulin resistance via the attenuation of overactivated AT1R signaling and adipose inflammation. Furthermore, we revealed that low-dose angiotensin II administration could promote the insulin resistance even in a lean type, and this finding was mainly caused by the dysfunction of glucose uptake in skeletal muscle due to increased oxidative stress. The enhancement of ATRAP in skeletal muscle ameliorated this insulin resistance in a lean type via the attenuation of overactivated AT1R signaling and oxidative stress in skeletal muscle.

研究分野：慢性腎臓病、糖尿病、肥満症、高血圧症

キーワード：脂肪細胞 骨格筋 インスリン抵抗性 肥満症 受容体 レニン-アンジオテンシン系

1. 研究開始当初の背景

肥満症はメタボリック症候群を経て、高血圧症・脂質異常症・糖尿病へと進展し、最終的に心血管疾患や腎不全を発症する。その過程において組織 Renin-Angiotensin 系 (RAS) の活性化が病態悪化の一翼を担っており悪循環を形成するとされる。したがって、脂肪組織局所 RAS を効率的に抑制することは肥満症・メタボリック症候群の治療において重要なポイントである可能性がある。研究代表者の所属する研究室では、1 型アンジオテンシン II 受容体 (AT1 受容体) に直接結合してその機能を調節している新規因子として ATRAP (Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein) の単離同定に世界で初めて成功した。ATRAP の機能および病態生理学的意義についてはなお不明な点が多いが、現在までに ATRAP は種々の病的刺激によって惹起される AT1 受容体系の過剰活性化を抑制する内在性抑制システムとして機能している可能性について明らかにしてきた。

2. 研究の目的

ATRAP は、組織 RAS の過剰活性化に拮抗する内在性抑制分子である可能性がある。本研究では、メタボリック症候群の基盤となる肥満症の発症・進展における ATRAP の病態生理学的意義を明らかにすることを目的として行われた。

3. 研究の方法

(1) 5.4-kb Adiponectin プロモーターを用いて脂肪組織特異的 ATRAP 高発現マウス (TG) の作成を試みた。

(2) TG とそのコントロールマウス (WT) に 8 週齢から 10 週間の高脂肪食 (HFD) 負荷を行い、体重増加、内臓脂肪量、脂肪細胞サイズの評価、および糖負荷試験 (GTT)、インスリン負荷試験 (ITT) によるインスリン抵抗性の評価を行った。

(3) 9~11 週齢の TG と WT に 2 週間の低用量 AngII 負荷 (100 ng/kg/min) を行い、体重増加、血圧の評価、および GTT, ITT によるインスリン抵抗性の評価を行った。

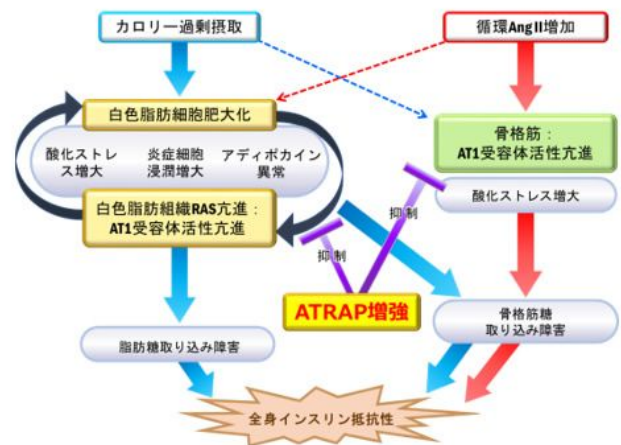
4. 研究成果

(1) TG は WT と比較して内臓脂肪で約 10 倍、骨格筋で約 1.5 倍の ATRAP 高発現を認めた。

(2) 通常飼育下では TG と WT の表現型は同等であった。しかし、HFD において、TG では体重、内臓脂肪量および細胞面積の増大が抑制され、インスリン抵抗性 (GTT, ITT) が改善した。TG の脂肪組織では炎症性アディポカインおよび NADPH oxidase の発現抑制と炎症細胞の浸潤抑制を認めるとともに、GLUT4 の発現維持と p38-MAPK の発現抑制を認めた。

(3) 低用量 AngII 負荷では、体重と血圧に変化はなかったが、WT と比較して TG ではインスリン抵抗性 (ITT) の増悪が抑制された。WT と TG の内臓脂肪の表現型に明らかな変化を認めなかったが、TG の骨格筋では NADPH oxidase の発現抑制とともに、GLUT4 の発現維持と p38-MAPK の発現抑制を認めた。

以上より、HFD 負荷では白色脂肪組織の炎症惹起と AT1 受容体系の過剰活性化によりインスリン抵抗性を惹起し、低用量 AngII 負荷では骨格筋の AT1 受容体系の過剰活性化から酸化ストレスを増大させインスリン抵抗性を惹起すること、そして組織 ATRAP 高発現によりこれらの病態が改善する可能性が示された。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

1. Ohki K, Wakui H, Kishio N, Azushima K, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Haruhara K, Kinguchi S, Yamaji T, Yamada T, Minegishi S, Ishigami T, Toya Y, Yamashita A, Imajo K, Nakajima A, Kato I, Ohashi K, Tamura K. Angiotensin II Type 1 Receptor-associated Protein Inhibits Angiotensin II-induced Insulin Resistance with Suppression of Oxidative Stress in Skeletal Muscle Tissue. Sci Rep. 8:2846, 2018. 査読有.
2. Haruhara K, Wakui H, Azushima K, Kurotaki D, Kawase W, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Kinguchi S, Ohsawa M, Minegishi S, Ishigami T, Matsuda M, Yamashita A, Nakajima H, Tamura T, Tsuboi N, Yokoo T, Tamura K. Angiotensin receptor-binding molecule in leukocytes in association with the systemic and leukocyte inflammatory

profile. Atherosclerosis. 269:236-244, 2018. 査読あり.

3. Azushima K, Ohki K, Wakui H, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Maeda A, Toya Y, Yamashita A, Umemura S, Tamura K. Adipocyte-Specific Enhancement of Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein Ameliorates Diet-Induced Visceral Obesity and Insulin Resistance. J Am Heart Assoc. 6(3), e004488, 2017. 査読有.
4. Uneda K, Wakui H, Maeda A, Azushima K, Kobayashi R, Haku S, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Ohsawa M, Minegishi S, Ishigami T, Toya Y, Atobe Y, Yamashita A, Umemura S, Tamura K. Angiotensin II Type 1 Receptor-Associated Protein Regulates Kidney Aging and Lifespan Independent of Angiotensin. J Am Heart Assoc. 6(8), e006120, 2017. 査読有.
5. Azushima K, Ohki K, Wakui H, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Haruhara K, Kinguchi S, Matsuda M, Ohsawa M, Maeda A, Minegishi S, Ishigami T, Toya Y, Yamashita A, Umemura S, Tamura K. ATRAP Expression in Brown Adipose Tissue Does Not Influence the Development of Diet-Induced Metabolic Disorders in Mice. Int J Mol Sci. 18(3), E676, 2017. 査読有.

〔学会発表〕(計 7 件)

1. Azushima K, Wakui H, Uneda K, Kobayashi R, Haku S, Ohki K, Haruhara K, Kinguchi S, Yamashita A, Umemura S, Tamura K. Adipocyte angiotensin II type 1 receptor (AT1R)-associated protein prevents diet-induced visceral obesity and insulin resistance through the suppression of overactivated tissue AT1R signaling. ISN Frontiers Meetings 2018. 2018.
2. Ohki K, Wakui H, Azushima K, Uneda K, Kobayashi R, Haku S, Haruhara K, Kinguchi S, Yamada T, Yamaji T, Kishio N, Imajo K, Nakajima A, Yamashita A, Toya Y, Tamura K. The Protective Role of Angiotensin II Type 1 Receptor Associated Protein in Metabolic Disorders. ISN Frontiers Meetings 2018. 2018.

3. Azushima K, Ohki K, Wakui H, Tamura K. Adipose tissue angiotensin II type 1 receptor-associated protein prevents diet-induced visceral obesity and insulin resistance. 13th Asian-Pacific Congress of Hypertension. 2017.
4. Azushima K. Renin-angiotensin system and metabolic diseases. Satellite Interstellar Initiative at A*STAR. 2017.
5. Azushima K. Mouse models of diabetic nephropathy. 4th Next Generation Kidney Research Meeting. 2017.
6. 大城 光二, 涌井 広道, 大澤 正人, 小豆島 健護, 白 善雅, 畝田 一司, 小林 竜, 春原 浩太郎, 金口 翔, 山田 貴之, 山地 孝弘, 岸尾 望, 田村 功一. アディポネクチンプロモーター制御下 1 型アンジオテンシン II 受容体結合因子(ATRAP)高発現マウスにおける慢性アンジオテンシン II 刺激によるインスリン抵抗性の検討. 第 40 回日本高血圧学会総会. 2017.
7. 大城 光二, 涌井広道, 大澤正人, 小豆島 健護, 畝田一司, 小林竜, 白善雅, 春原浩太郎, 金口翔, 山田貴之, 山地孝弘, 松田美由紀, 岸尾 望, 今城健人, 中島淳, 山下暁朗, 戸谷義幸, 田村功一. 糖脂質代謝障害における 1 型アンジオテンシン II 受容体結合蛋白 ATRAP の機能的意義. 第 21 回心血管内分泌代謝学会学術総会. 2017.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小豆島 健護 (AZUSHIMA Kengo)
横浜市立大学・医学研究科・客員研究員
研究者番号：00760381

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

田村 功一 (TAMURA Kouichi)