

機関番号：12601  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2008 ～ 2010  
 課題番号：20591050  
 研究課題名（和文） TORC シグナルの耐糖能障害への役割および新規結合蛋白のクローニングと解析  
 研究課題名（英文） The role of TORC signal on impaired glucose tolerance and cloning the new protein binding with TORC.  
 研究代表者  
 迫田 秀之（SAKODA HIDEYUKI）  
 東京大学・医学部附属病院・助教  
 研究者番号：50376464

## 研究成果の概要（和文）：

過食や肥満で活性の亢進する mTOR は、糖尿病やインスリン抵抗性の一因の可能性がある。mTORC1/2 と構成蛋白の相違によって二つのシグナルを有し、インスリンシグナルに対して相反する作用することから、本研究において相互作用を詳細に検証した。今後の糖尿病治療に役立つ研究につなげられたものと考えられる。

## 研究成果の概要（英文）：

Excess nutrient intake leads to activation of mTORC1 and mTORC1 inhibits insulin signal transduction, such that activation of mTOR signaling may lead to insulin resistance and even diabetes mellitus. In the case of insulin action, mTORC1 and mTORC2 have contradictory effects on insulin signaling. Conversely, mTOR also activates Akt, a key molecule in the actions of insulin. Thus, we consider it essential to perform these studies focusing on alterations in the total LST8 amount as well as changes in mTORC1 and mTORC2 to elucidate the pathogenesis of various disorders including cancer and the metabolic syndrome.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：エネルギー・糖質代謝異常

## 1. 研究開始当初の背景

2型糖尿病は、患者数が増大傾向にあり、その重篤な合併症が大きな社会問題となっている。2型糖尿病は、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性によって発症する。このインスリン抵抗性は、肥満、過食、運動不足などが増悪因子となり、その治療薬として、ビッグアニド薬やチアゾリジン誘導体が臨床の場で使用されているが、効果不十分なことが多く、未だに食事運動療法が治療の基本と考えられる。今回、われわれの研究でターゲットとしているmTOR (mammalian target of rapamycin) シグナルは、食事、運動によってその活性が調整を受けることから、インスリン抵抗性、糖尿病発症に重要な役割を果たしているものと考えられる。

## 2. 研究の目的

mTOR は、過食時のようなエネルギー過剰状態においては、活性型となり細胞増殖を亢進し、逆に運動時においては抑制され、TORC1から IRS-1 へのネガティブフィードバックが抑制された結果、インスリン感受性が亢進することが示唆される。したがって、肥満、過食、運動不足によって引き起こされる、インスリン抵抗性状態は、mTOR シグナルの異常が原因の一つとして考えられ、その機序を明らかにしていきたい。

## 3. 研究の方法

糖尿病モデル動物における AMPK 活性と mTOR シグナル、インスリンシグナル伝達系の相関関係を明らかにする。TORC1 抑制遺伝子による Akt 活性の調節機構を解明。mTOR シグナル調節に関わる結合蛋白をクローニングする。

## 4. 研究成果

糖尿病、インスリン抵抗性モデルで、発現量や活性の変化する mTOR 構成蛋白を明らかにして、さらに、それらの変化をアデノウイルスや shRNA を用いて補うことによって、耐糖能を改善できるか検証している。mTORC1/2 の

間で、LST8, mTOR が移動することによって下流へのシグナルが変化することを明らかにした。新規 mTORC 結合蛋白を同定し解析を進めている。

## 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 13 件)

- ① 迫田秀之 浅野知一郎 mTOR シグナルと糖脂質代謝異常 実験医学 査読なし 29(6)895-899, 2011
- ② Nakatsu Y, Sakoda H, Kushiyama A, Zhang J, Ono H, Fujishiro M, Kikuchi T, Fukushima T, Yoneda M, Ohno H, Horike N, Kanna M, Tsuchiya Y, Kamata H, Nishimura F, Isobe T, Ogihara T, Katagiri H, Oka Y, Takahashi SI, Kurihara H, Uchida T, Asano T. Peptidyl-prolyl cis/trans isomerase NIMA-interacting 1 associates with IRS-1 and enhances insulin actions and adipogenesis. *J Biol Chem*, 286(23): 20812-22, 2011 査読あり
- ③ Ohno H, Nakatsu Y, Sakoda H, Kushiyama A, Ono H, Fujishiro M, Otani Y, Okubo H, Yoneda M, Fukushima T, Kamata H, Nishimura F, Kurihara H, Katagiri H, Oka Y, Asano T. 4F2hc stabilizes GLUT1 protein and increases glucose transport activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 300(5): C1047-54, 2011 査読あり
- ④ Sakoda H, Ito S, Kanda H, Fujishiro M, Osuga J, Tsukamoto K, Ueki K, Kadowaki T. Association between Type 1 Diabetes Mellitus and Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema: A case report. *Diabetes Res*

- Clin Pract.* 91(2): e43-4, 2010 査読あり
- ⑤ Nakatsu Y, Sakoda H, Kushiyama A, Ono H, Fujishiro M, Horike N, Yoneda M, Ohno H, Kamata H, Tahara H, Isobe T, Nishimura F, Katagiri H, Oka Y, Fukushima T, Takahashi SI, Kurihara H, Uchida T, Asano T. Pin1 associates with and induces translocation of CRTC2 to the cytosol, thereby suppressing CRE transcriptional activity. *J Biol Chem.* 285(43): 33018-27, 2010査読あり
- ⑥ Shibata, M.; Hakuno, F.; Yamanaka, D.; Okajima, H.; Fukushima, T.; Hasegawa, T.; Ogata, T.; Toyoshima, Y.; Chida, K.; Kimura, K.; Sakoda H; Takenaka, A.; Asano, T.; Takahashi, S. I. Paraquat-induced oxidative stress represses PI 3-kinase activities leading to impaired glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem.* 285(27):20915-25, 2010査読あり
- ⑦ Cui X, Kushiyama A, Yoneda M, Nakatsu Y, Guo Y, Zhang J, Ono H, Kanna M, Sakoda H, Ono H, Kikuchi T, Fujishiro M, Shiomi M, Kamata H, Kurihara H, Kikuchi M, Kawazu S, Nishimura F, Asano T. Macrophage foam cell formation is augmented in serum from patients with diabetic angiopathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 87(1):57-63. 2010査読あり
- ⑧ Yoneda M, Guo Y, Ono H, Nakatsu Y, Zhang Y, Cui X, Iwashita M, Kumamoto S, Tsuchiya Y, Sakoda H, Fujishiro M, Kushiyama A, Koketsu Y, Kikuchi T, Kamata H, Nishimura F, Asano T. Decreased SIRT1 expression and LKB1 phosphorylation occurs with long-term high-fat diet feeding, in addition to AMPK phosphorylation impairment in the early phase. *Obesity Res Clin Pract* 4. e201-e207, 2010 査読あり
- ⑨ Sasaki-Suzuki N, Arai K, Ogata T, Kasahara K, Sakoda H, Chida K, Asano T, Pessin JE, Hakuno F, Takahashi S. Growth Hormone Inhibition of Glucose Uptake in Adipocytes Occurs without Affecting GLUT4 Translocation through an Insulin Receptor Substrate-2-Phosphatidylinositol 3-Kinase-dependent Pathway. *J Biol Chem.* 284(10):6061-70, 2009. 査読あり
- ⑩ Egawa M, Kudo Y, Kamata H, Kushiyama A, Sakoda H, Fujishiro M, Horike N, Yoneda M, Nakatsu Y, Ying G, Jun Z, Tsuchiya Y, Takata K, Kurihara H, Asano T. Long-term Forskolin Stimulation Induces AMPK Activation and Thereby Enhances Tight Junction Formation in Human Placental Trophoblast BeWo Cells. *Placenta.* 29(12):1003-8, 2008 査読あり
- ⑪ Horike N, Sakoda H, Kushiyama A, Ono H, Fujishiro M, Kamata H, Nishiyama K, Uchijima Y, Kurihara Y, Kurihara H, Asano T. AMPK activation increases phosphorylation of GSK3beta and thereby reduces CRE transcriptional activity and PEPCK-C gene expression in the liver. *J Biol Chem.* 283(49):33902-10. 2008 査読あり
- ⑫ Ono H, Poci A, Wang Y, Sakoda H, Asano T, Backer JM, Schwartz GJ, Rossetti L. Activation of hypothalamic S6 kinase mediates diet-induced hepatic insulin resistance in rats. *J Clin Invest.* 118(8):2959-68, 2008 査読あり

- ⑬ Koketsu Y, Sakoda H, Fujishiro M, Kushiya A, Fukushima Y, Ono H, Anai M, Kikuchi T, Fukuda T, Kamata H, Horike N, Uchijima Y, Kurihara H, Asano T. Hepatic overexpression of a dominant negative form of raptor enhances Akt phosphorylation and restores insulin sensitivity in K/KAY mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 294(4):E719-25, 2008査読あり

[学会発表] (計7件)

- ① Kikuchi T, Sakoda H et. al.  
LST8 level controls basal p70 S6 kinase and Akt phosphorylations, and mTORC1 and mTORC2 negatively regulate each other by competing for association with LST8 第70回アメリカ糖尿病学会学術集会 2010年6月25-29日 Orland, USA
- ② 菊池貴子、迫田秀之、etc.  
LST8によるmTORおよびインスリンシグナルのAktリン酸化への関与 日本糖尿病学会学術集会 2010年5月27-29日 岡山
- ③ Kikuchi T, Sakoda H et. al.  
Impaired mTORc1 Stability Results in LST8 Transfer to mTORc2 and the Enhancement of Akt Phosphorylation in HepG2 Cells 第69回アメリカ糖尿病学会学術集会 2009年6月5-9日 New Orleans, USA
- ④ 菊池貴子、迫田秀之 etc.  
mTORシグナルのAktリン酸化への関与 日本糖尿病学会学術集会 2009年5月21-24日 大阪
- ⑤ Kikuchi T, Sakoda H et. al.  
Enhancement of Akt phosphorylation in HepG2 by overexpressing C terminally deleted Raptor 第68回アメリカ糖尿病学会学術集会 2008年6月6-10日 San Francisco,

USA

- ⑥ 菊池貴子、迫田秀之 etc.  
mTORシグナルによるAktリン酸化調整機序の解明 日本糖尿病学会学術集会 2008年5月21-24日 東京
- ⑦ 福田武俊、迫田秀之、etc.  
細胞内エネルギー状態とインスリンシグナル伝達系の関連 日本糖尿病学会学術集会 2008年5月21-24日 東京

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 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◇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

迫田 秀之 (SAKOTA HIDEYUKI)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50376464

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：