

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 2 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21390223

研究課題名（和文）血管老化制御因子の解明

研究課題名（英文）Analysis of regulatory molecule on vascular aging

研究代表者

勝谷 友宏（KATSUYA TOMOHIRO）

大阪大学・医学系研究科・特任准教授

研究者番号：30311757

研究成果の概要(和文):アルファシヌクレインは家族性パーキンソン病の原因遺伝子であり、主として脳に発現しているが、赤血球や血小板などにも発現が認められ血中濃度も測定可能である。我々は住民健診のサンプルを用いてこのアルファシヌクレイン濃度を測定したところ、年齢とともに血中濃度が低下すること、血中濃度が低いほどインスリン抵抗性 (HOMA-IR) であることが示唆された。アルファシヌクレイン欠損マウスは高脂肪食負荷下では野生型マウスに比べて軽度の肥満とインスリン抵抗性・耐糖能異常を認めた。一方、閉塞性動脈硬化症 (ASO) の候補遺伝子として同定した OSBPL10 の機能解析として、遺伝子多型と臨床データの比較解析を行ったところ、OSBPL10 の遺伝子多型と血中悪玉コレステロールとの間に有意な相関を認めた。

研究成果の概要 (英文): Here we show SNCA' s function in the glucose metabolism, which is a susceptible gene for Parkinson' s disease. In a transversal study in Japanese population, we found that serum SNCA was strongly inversely correlated with elevated seric insulin resistance indicators. Additionally, SNCA knock-out mice displayed evident alterations in glucose and insulin response during dietary-induced insulin resistance. In this study, we also performed a genome-wide case-control association study in Japanese individuals. The analysis showed that a non-coding SNP in a member of the oxysterol binding proteins, *OSBPL10* (oxysterol binding protein like 10), was significantly associated with PAD. We replicated the association in another panel of public medical examinations, and found that the non-risk allele of this cSNP correlated with a low serum LDL cholesterol level independent of age, sex and body mass index.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2010年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2011年度	3,300,000	990,000	4,290,000
2012年度	2,600,000	780,000	3,380,000
年度			
総計	13,600,000	4,080,000	17,680,000

研究分野：医歯薬学

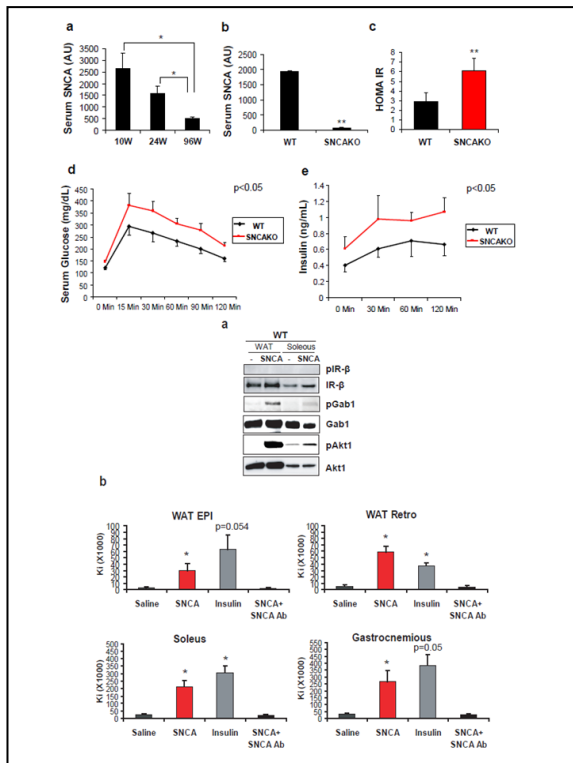
科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：老化、インスリン抵抗性

濃度測定を実施したところ、正規分布には従わなかったが、SNCA の値を 4 群に分けて解析した結果、ヘモグロビン・ヘマトクリットと正の相関を示し、血圧・インスリン値と負の相関を示した。また加齢とともに SNCA の血中濃度が減少することをヒト臨床サンプルで確認した。

マウスを用いた解析でも加齢とともに血中 SNCA 濃度が低下すること、高脂肪食負荷下での糖負荷試験で高血糖および高インスリン血症を認めた。すなわち、血中の SNCA 濃度が低下することにより、耐糖能の異常が生じることが示唆された。

前脂肪培養細胞を用いた検討で、組み換え型 SNCA 蛋白を添加することにより PI3 キナーゼおよびその下流の Akt の活性化が認められた。その活性化は濃度依存性であり、Glut4 のトランスロケーションを介したと考えられる細胞内への糖の取り込みも助長していた。また、上流シグナルとしては Gab1 が著明に活性化されていることを見出した。マウス個体での同様の現象を確認するために、中心静脈カテーテルを留置して SNCA の静脈内投与を行ったところ、脂肪組織および筋肉組織で Gab1 および Akt の活性化を認めた。さらにトリチウムラベルした 2-DG を用いて糖の取り込みを測定したところ、

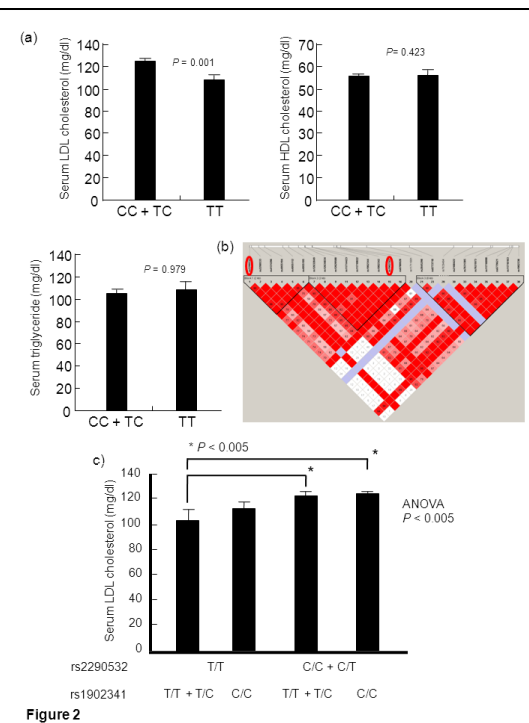


SNCA 投与により脂肪および筋肉組織で糖の取り込みが有意に上昇していることが示された、

すなわち、血中 SNCA は脂肪および筋肉組織に作用して PI3 キナーゼ・Akt を活性化して糖の取り込みを促進していることが示された。

2. 新規動脈硬化 (arteriosclerosis) 関連因子の同定

閉塞性動脈硬化症 (ASO) の候補遺伝子として同定した OSBPL10 (oxysterol binding protein 10) の機能解析として、遺伝子多型と臨床データの比較解析を行ったところ、OSBPL10 の遺伝子多型と血中悪玉コレステロールとの間に有意な相関を認めた。



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 2 件)

Koriyama H, Nakagami H, Katsuya T, Akasaka H, Saitoh S, Shimamoto K, Ogiyama T, Kaneda Y, Morishita R, Rakugi H. Variation in OSBPL10 is associated with dyslipidemia. Hypertens Res. 2010 May;33(5):511-4.

Koriyama H, Nakagami H, Katsuya T, Sugimoto K, Yamashita H, Takami Y, Maeda S, Kubo M,

Takahashi A, Nakamura Y, Ogihara T, **Rakugi H**, Kaneda Y, **Morishita R**. Identification of Evidence Suggestive of an Association with Peripheral Arterial Disease at the OSBPL10 Locus by Genome-Wide Investigation in the Japanese Population. J Atheroscler Thromb. 2010 Oct 27;17(10):1054-62.

〔学会発表〕(計2件)

勝谷友宏、郡山弘、中神啓徳、森下竜一
コレステロール代謝・輸送系制御機構における細胞機能・老化の解析
第54回日本老年医学会学術集会 2012.6.29
神戸

中神啓徳 「Alpha-synuclein is associated with impaired glucose regulation and insulin resistance」第19回血管生物医学会シンポジウム 2011.12.10 東京

〔図書〕(計1件)

Dyslipidemia - From Prevention to Treatment, Chapter 7, Functions of OSBP/ORP Family Proteins and Their Relation to Dyslipidemia, Koriyama H, Nakagami H, Katsuya T, Morishita R

6. 研究組織

(1) 研究代表者

勝谷 友宏 (KATSUYA TOMOHIRO)
大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・その他
研究者番号: 30311757

(2) 研究分担者

中神 啓徳 (NAKAGAMI HIRONORI)
大阪大学・その他の研究科・その他
研究者番号: 20325369

森下 竜一 (MORISHITA RYUICHI)
大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・その他
研究者番号: 40291439

樂木 宏実 (RAKUGI HIROMI)
大阪大学・医学(系)研究科(研究院)・教授
研究者番号: 20252679