

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16340

研究課題名（和文）血中T-カドヘリンの存在様式と生理的意義の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the existence form and physiological significance of soluble T-cadherin in circulation.

研究代表者

福田 士郎（FUKUDA, Shiro）

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：00896467

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：脂肪細胞特異的分泌因子アディポネクチンと結合するT-カドヘリンの可溶性フォーム（可溶性T-cad）について、ELISAによる測定系を確立し、基礎的および臨床的両面からその生理的・病態的意義の検討を行った。結果、可溶性T-cadはインスリン分泌細胞である膵細胞を増殖させること、インスリンによる分泌制御を受けていることを明らかにした。さらに心筋梗塞患者で可溶性T-cadの血中濃度は変動し、かつ心筋梗塞範囲との関連が示された。血中可溶性T-cadの糖代謝および急性期病態における関連が示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、肥満・内臓脂肪過剰蓄積時に血中濃度が低下する脂肪細胞由来分泌因子アディポネクチンと、その結合相手であるGPIアンカー型膜タンパク質T-カドヘリンが、その可溶性分子（可溶性T-カドヘリン）の分泌制御を介して生理作用を示す可能性を探索するものである。その結果インスリン、糖代謝という肥満・内臓脂肪になじみ深い因子との関連が明らかとなり、肥満・内臓脂肪過剰蓄積病態の理解に寄与する結果であった。また臨床研究では急性期疾患における関連も示唆されており、今後、新規病態解明や治療標的につながる可能性をもつと考える。

研究成果の概要（英文）：We investigated the physiological and pathological significance of the soluble form of T-cadherin (soluble T-cad), which binds to the adipocyte-specific secreted factor adiponectin, from both basic and clinical perspectives with the newly established ELISA system. The results revealed that soluble T-cad promotes the proliferation of pancreatic cells (insulin-secreting cells) and that its secretion is controlled by insulin. We have found that soluble T-cad levels change in acute myocardial infarction patients and correlates the infarction area of myocardium. The relationship between soluble T-cad and glucose metabolism and the acute phase of diseases is suggested.

研究分野：内分泌・代謝内科学

キーワード：T-カドヘリン アディポネクチン エクソソーム 血中可溶性T-カドヘリン インスリン

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

GPI アンカー型膜タンパク質である T-カドヘリン(T-cad)は、脂肪細胞特異的に分泌されるアディポネクチン(APN)と非常に高い特異性と親和性で結合する[Fukuda et al. J Biol Chem. 2017]。APN は血中に $\mu\text{g/mL}$ オーダという、一般的なホルモンやサイトカインと比べて非常に高い濃度で存在する。また APN は三量体、六量体、多量体構造をとり、特に多量体 APN と 2 型糖尿病や冠動脈疾患の関連が臨床疫学的に示されているが、この多量体 APN と生理的濃度域で結合するのは T-cad のみである[Kita, Fukuda et al. eLife 2019]。しかし T-cad は GPI アンカー型膜タンパク質であり細胞内ドメインを持たないので、それ単体では細胞内シグナル伝達に関与することは困難であると考えられ、新たな作用機序を想定する必要があった。

我々の研究グループは最近、APN が T-cad と結合し、エクソソームの合成分泌を促進することが臓器保護効果に重要であること[JCI Insight 2018][Sci Rep 2019]を報告してきた。一方で、血中にも T-cad 分子が検出されるという報告があったが、その詳細な分子形態は不明であった。我々はこの血中に存在する可溶性 T-cad を測定可能な ELISA を新規に樹立し、分子形態や臨床的意義、生理病態学的意義について検討を行っている。

2. 研究の目的

血中可溶性 T-cad の分子形態ならびに臨床的意義・生理病態学的意義を明らかにし、APN/T-cad システムによる臓器保護メカニズムの解明、及び治療応用への展開をめざす。

3. 研究の方法

(1) ヒトにおける血中 T-cad 濃度測定の臨床的意義の解明

新規に開発した T-cad ELISA を用いて、健常者や患者における血中 T-cad 濃度を検討する。他院と共同研究を行い、入院 2 型糖尿病患者や急性心筋梗塞の残余血清を用いて、血中 T-cad 濃度を測定し、様々な血中代謝因子や病態との関連を検討する。また健常者が一定数含まれると推定される人間ドック受診者の残余血清を集積し、新規コホートとして確立する。

(2) 可溶性 T-cad の生理学的意義の解明

血中可溶性 T-cad が生体内で作用を持つかどうか、野生型マウスもしくは T-cad 欠損マウス、疾患モデルマウスを用いて検討する。高脂肪食投与による肥満糖尿病モデルもしくはストレプトゾシン(STZ) 50mg/kg・5 日間投与によるインスリン欠乏高血糖モデルマウスを作製し、血中可溶性 T-cad 濃度を検討する。さらに、STZ 投与モデルにおいて、プラスミドベクターを用いて外因性に血中可溶性 T-cad 濃度を上昇させた際の血糖推移を検討する。

4. 研究成果

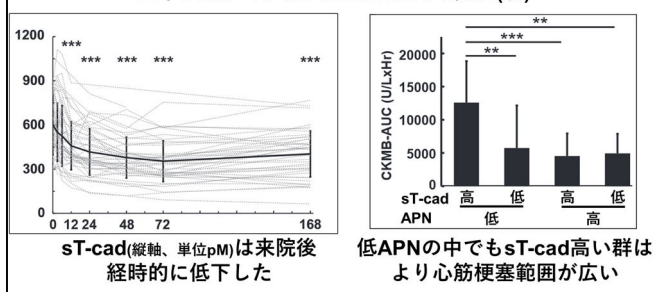
(1) ヒトにおける血中 T-cad 濃度測定の臨床的意義の解明

他院と共同研究を行い、急性心筋梗塞患者では発症から経時的に血中 T-cad 濃度が大きく変動することを見出した[図 1 左]。来院時の血中 APN 濃度が低いほど心筋梗塞範囲が広いことは既報[Natsukawa et al. JAT 2017]で示していたが、その中で血中 T-cad 濃度が高いほど、より心筋梗塞範囲が広いことを見出した[図 1 右]。すなわち、APN が低い群の中でもよりハイリスクの症例を抽出することができ、バイオマーカーとしての有用性を示した。

さらに、人間ドック施設を有する他院と共同研究を行い、連続症例で 1000 余名の人間ドック受診者の検査結果データならびに残余血清を取得した。

コロナ禍による受診者数低迷もあり集積に時間を要したが、現時点までに 1000 余名の残余血清の集積が完了した。これらの血中 T-cad 濃度を測定し、現在健常者の T-cad 濃度ならびに基準値について検討し、各種病態との比較を続ける予定である。

図1. 急性心筋梗塞患者における血中T-cad(sT-cad)の経時的变化(左)
血中T-cad・APNとCKMB-AUCの関連(右)



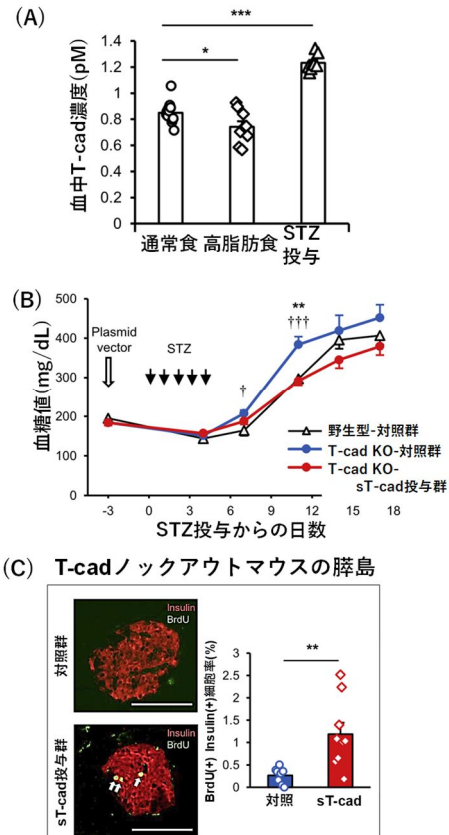
(2) 可溶性 T-cad の生理学的意義の解明

高脂肪食による肥満高血糖モデルマウスでは血中 T-cad 濃度が減少し、STZ 投与によるインスリン枯渇高血糖モデルマウスにおいて、血中 T-cad 濃度が上昇することを見出した(図 2A)。また T-cad 欠損マウスに STZ を投与すると、野生型マウスと比べさらに著しい血糖上昇をきたすが、外因性に可溶性 T-cad を投与しておくとその血糖上昇は緩和された(図 2B)。また、高脂肪食負荷 T-cad 欠損マウスに可溶性 T-cad を投与すると、対照群と比較して膵細胞における BrdU 取り込み率が上昇し、可溶性 T-cad は膵細胞の増殖促進作用を示すことを示した(図 2C)。

以上より T-cad は、APN と結合しエクソソーム合成に関与する膜型だけでなく、血中に可溶型として存在し、様々な病態で変動すること、また血中可溶型 T-cad は膵細胞への増殖促進作用を有することを明らかとした。最近では心圧負荷モデルに対する可溶型 T-cad の保護的作用も見出しつつあり、様々な臓器にまたがる有益な作用を示す可能性がある。

今後、可溶性 T-cad の産生細胞・臓器の同定および産生メカニズムの解明、臨床的意義(基準値の設定と疾患マーカーとして有用性)の解明、そして臓器保護効果メカニズムの解明ならびに治療応用の可能性を検討していく。

図2. 可溶性 T-cad と糖代謝との関連、膵島β細胞の増殖効果



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kawada Keitaro, Kita Shunbun, Fukuda Shiro, Fukuoka Keita, Okita Tomonori, Kawada-Horitani Emi, Iioka Masahito, Sakaue Taka-aki, Kawachi Yusuke, Fujii Kohei, Kimura Yu, Otabe Shuichi, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 70
2. 論文標題 Chronic hyperadiponectionemia induced by transgenic overexpression increases plasma exosomes without significantly improving glucose and lipid metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 635 ~ 645
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ22-0665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukuoka Keita, Mineo Ryohei, Kita Shunbun, Fukuda Shiro, Okita Tomonori, Kawada-Horitani Emi, Iioka Masahito, Fujii Kohei, Kawada Keitaro, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Maeda Norikazu, Shimomura Iichiro	4. 巻 299
2. 論文標題 ER stress decreases exosome production through adiponectin/T-cadherin-dependent and -independent pathways	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 105114 ~ 105114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2023.105114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okita Tomonori, Kita Shunbun, Fukuda Shiro, Fukuoka Keita, Kawada-Horitani Emi, Iioka Masahito, Nakamura Yuto, Fujishima Yuya, Nishizawa Hitoshi, Kawamori Dan, Matsuoka Taka-aki, Norikazu Maeda, Shimomura Iichiro	4. 巻 25
2. 論文標題 Soluble T-cadherin promotes pancreatic β -cell proliferation by upregulating Notch signaling	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 105404 ~ 105404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2022.105404	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iioka Masahito, Fukuda Shiro, Maeda Norikazu, Natsukawa Tomoaki, Kita Shunbun, Fujishima Yuya, Sawano Hirotaka, Nishizawa Hitoshi, Shimomura Iichiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Time-Series Change of Serum Soluble T-Cadherin Concentrations and Its Association with Creatine Kinase-MB Levels in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1823 ~ 1834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.63305	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 福田 太郎、飯岡雅仁、村井 潤、中村 正、堀谷恵美、坂上貴章、川知祐介、沖田朋憲、清水有理、藤島裕也、喜多俊文、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 2型糖尿病患者における血中可溶性T-カドヘリン濃度と末梢神経伝導速度との関連
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 飯岡雅仁、福田 太郎、夏川知輝、澤野宏隆、藤島裕也、喜多俊文、西澤 均、前田法一、下村伊一郎
2. 発表標題 急性期病態における血中可溶性T-カドヘリン濃度の検討～急性心筋梗塞を対象に～
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 福田 太郎、喜多 俊文ほか
2. 発表標題 アディポネクチンと血中T-カドヘリン：新たな分泌因子相互作用機構の観点から
3. 学会等名 第42回日本肥満学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------