

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790913

研究課題名(和文)新規小胞体ストレス調節因子 Sdf211 の肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討

研究課題名(英文) Response to feeding-induced endoplasmic reticulum stress in the liver regulated by Sdf211 maintains glucose and lipid homeostasis

研究代表者

笹子 敬洋 (Sasako, Takayoshi)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20550429

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：我々はこれまで摂食時の肝臓におけるコシャペロンSdf211の役割を明らかにしてきた。その作用機序の1つとして、代表的なシャペロンであるBiPとの相互作用に注目したところ、確かに肝細胞で両者は結合し、かつそれが小胞体ストレスによって亢進することが分かった。しかし肥満・糖尿病のモデルマウスでは、肝臓におけるSdf211の発現が転写レベルで大きく低下しており、このことが病態形成に寄与している可能性が想定された。実際成獣マウスでSdf211を欠損させると、以前我々が解析した同遺伝子を一時的にノックダウンしたマウスと同様の表現型を示し、本分子の果たす生理的役割の重要性が改めて示されたものと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have revealed the role of a co-chaperone, Sdf21, in a refeed state in the liver. We further focused on interaction with BiP, a chaperone playing a pivotal role in endoplasmic reticulum (ER), which was elevated under endoplasmic reticulum (ER) stress in hepatocytes. In a mouse model of obesity and diabetes, however, expression of Sdf211 in the liver was down-regulated at the level of transcription, suggesting its pathophysiological importance via inability to respond to excessive ER stress. Actually, ablation of Sdf211 in adult mice showed phenotypes similar to those in mice with the gene knocked down temporarily, which we analyzed before, adding further evidence to indicate the importance of hepatic Sdf211 in maintenance of systemic glucose and lipid homeostasis.

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：肥満 糖尿病 インスリン抵抗性 シャペロン

1. 研究開始当初の背景

これまで肝臓における小胞体ストレスとインスリン抵抗性の関連は知られていたものの、生理的な小胞体ストレスが誘導される機序や、その調節を行なう鍵分子は明らかでなかった。

我々は摂食が肝臓において、生理的一過性の小胞体ストレスを誘導されることを見出し、また新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 (stromal cell-derived factor 2 like 1)が、肝臓における摂食時の小胞体ストレスを介し、インスリン感受性と脂肪酸代謝を調節することを見出した。

しかしながら Sdf2l1 が代謝に果たす生理的役割、及び糖尿病・脂肪肝の発症過程において果たす病態生理的役割については明らかでなかった。

2. 研究の目的

Sdf2l1 が代謝に果たす生理的役割、及び糖尿病・脂肪肝の発症過程において果たす病態生理的役割の詳細を明らかにし、インスリン抵抗性と脂肪肝の双方を改善する治療の開発につなげる。

3. 研究の方法

- [1] Sdf2l1 の機能・蛋白間相互作用・構造
- [2] 肥満・糖尿病における肝臓での小胞体ストレス応答の詳細、並びに Sdf2l1 の発現調節機構の解明
- [3] 肝臓特異的 Sdf2l1 欠損マウスの表現型

4. 研究成果

- [1] 肝細胞の培養細胞系において、タグ付きの発現ベクターを用いて Sdf2l1-FLAG と BiP-HA を発現させ、共免疫沈を手法で解析したところ、確かに両分子間に相互作用があることが示された。また両者の抗体を用いた Proximity Ligation Assay を行なうと、両者の相互作用のシグナルが観察され、かつ小胞体ストレス刺激によって増加が見られた。
- [2] 肥満・糖尿病モデルである db/db マウスを用い、絶食と再摂食の状態、小胞体ストレス関連シグナルの変化を包括的に解析した。その結果、確かに小胞体ストレスセンサーである IRE1 α や PERK のリン酸化は亢進していた一方、より下流の分子の発現や活性化は寧ろ低下しており、Sdf2l1 の発現も大きく低下していた。この機序を明らかにするために、免疫クロマチン沈降法による解析を行なったところ、db/db マウスでは Sdf2l1 プロモーターと XBP1 との結合が低下していた。
- [3] 我々が作製した成獣の Sdf2l1-floxed マ

ウスに Ad-CMV-cre (CMV プロモーター下で Sdf2l1 を発現するアデノウイルス)を尾静注し、肝臓特異的 Sdf2l1 欠損マウスを作製した。このマウスは、Sdf2l1 ノックダウンマウスと同様に、耐糖能異常とインスリン抵抗性を認め、また摂食時の小胞体ストレスが亢進していた。すなわち代謝における Sdf2l1 の役割を、以前と異なる系でも確認することができた。

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 0 件)

[学会発表](計 17 件)

1. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 (2012 年 4 月 21 日, 名古屋)

笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 大杉 満, 窪田 直人, 戸辺 一之, 門脇 孝: 新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討

2. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2012 年 5 月 19 日, 横浜)

笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 寺井 愛, 岩根 亜弥, 小林 正稔, 岡崎 由希子, 大杉 満, 鈴木 亮, 窪田 直人, 戸辺 一之, 門脇 孝: 新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討

3. The 72nd Scientific Sessions of the American Diabetes Association 2012 (2012 年 6 月 11 日, 米国・フィラデルフィア)

Takayoshi Sasako, Kohjiro Ueki, Mitsuru Ohsugi, Naoto Kubota, Kazuyuki Tobe, and Takashi Kadowaki: Role of Sdf2l1, a novel ER stress-related protein, in the regulation of insulin sensitivity.

4. 日本内分泌学会第 30 回内分泌代謝学サマーセミナー (2012 年 7 月 12 日, 渋川)

第 8 回内分泌学会若手研究発表
笹子 敬洋: 新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討

5. Front Runner of Future Diabetes Research 第 1 回研究発表会 (2012 年 7 月 28 日, 東京)

笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 大杉 満, 窪田 直人, 戸辺 一之, 門脇 孝: 新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓での糖脂質代謝調節作用の検討

6. 第 23 回高遠・分子細胞生物学シンポジウム (2012 年 8 月 23 日, 伊那)

笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 大杉 満, 窪田 直人, 門脇 孝: 新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓での糖脂質代謝調節作用の検討

7. 第 33 回日本肥満学会 (2012 年 10 月 12 日, 京都)

笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 大杉 満, 窪田 直人, 戸辺 一之, 門脇 孝: 新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓での糖脂質代謝調節作用の検討

8. The 9th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress & The 4th Scientific Meeting of the Asian Association for the Study of Diabetes (2012 年 11 月 26 日, 日本・京都)
Takayoshi Sasako, Kohjiro Ueki, Mitsuru Ohsugi, Naoto Kubota, Kazuyuki Tobe, and Takashi Kadowaki: Role of Sdf2l1, a novel ER stress-related protein, in the regulation of glucose and lipid metabolism.

9. 第 35 回日本分子生物学会年会 (2012 年 12 月 14 日, 福岡)

笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 大杉 満, 窪田 直人, 戸辺 一之, 門脇 孝: 新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓での糖脂質代謝調節作用の検討

10. 第 8 回臨床分子医学研究会 (2012 年 12 月 15 日, 京都)

笹子 敬洋: 新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓での糖脂質代謝調節作用の検討

11. 第 6 回「システム疾患生命科学による先端医療技術開発」シンポジウム (2013 年 2 月 8 日, 東京)

笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 窪田 直人, 門脇 孝: 新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討

12. 第 1 回生活習慣病の分子細胞病態学研究会 (2013 年 3 月 23 日, 東京)

笹子 敬洋: 新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓での糖脂質代謝調節作用の検討

13. 第 56 回日本糖尿病学会年次学術集会 (2013 年 5 月 18 日, 熊本)

シンポジウム (公募)
Takayoshi Sasako, Kohjiro Ueki, Mitsuru Ohsugi, Naoto Kubota, Kazuyuki Tobe, and Takashi Kadowaki: Role of Sdf2l1, a novel endoplasmic reticulum stress-related protein, in the regulation of glucose and lipid metabolism

14. 第 13 回東京大学生命科学シンポジウム (BIO UT)(2013 年 6 月 8 日, 東京)

笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 窪田 直人, 門脇 孝: Role of Sdf2l1, a novel endoplasmic reticulum stress-related protein, in the regulation of glucose and lipid metabolism

15. Metabolic Digestive & Liver Diseases 研究会 (2013 年 9 月 5 日, 東京)

笹子 敬洋: 小胞体ストレスと NAFLD

16. 第 36 回日本分子生物学会年会 (2013 年 12 月 4 日, 神戸)

笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 大杉 満, 窪田 直人, 戸邊 一之, 門脇 孝: 新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓での糖脂質代謝調節作用の検討

17. 第 7 回「システム疾患生命科学による先端医療技術開発」シンポジウム (2014 年 2 月 28 日, 東京)

笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 窪田 直人, 門脇 孝: 新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓でのインスリン感受性調節作用の検討

〔図書〕(計 6 件)

1. 笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 門脇 孝: 糖尿病領域における肝障害研究の最前線
MEDICAMENT NEWS 2096, 13-14, 2012.8.

2. 笹子 敬洋, 門脇 孝:〔巻頭言〕糖尿病と肝
肝胆膵 65, 787-788, 2012.11.

3. 笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 門脇 孝: 糖尿病関連肝障害の治療・管理 食事・栄養療法
肝胆膵 65, 857-861, 2012.11.

4. 笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 門脇 孝: 小胞体ストレスと糖尿病
細胞 45, 14-17, 2013.4.

5. 笹子 敬洋, 門脇 孝: ひとくちコラム 肝臓での酸化ストレス・小胞体ストレスへ及ぼす作用
期待されるチアゾリジン薬 改訂版, 146-147, フジメディカル出版, 2013.5.

6. 笹子 敬洋, 植木 浩二郎: 肝のインスリン抵抗性と小胞体ストレス・酸化ストレス
医学のあゆみ 247, 929-933, 2013.11.

〔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
<http://researchmap.jp/sasakotaka/>

6. 研究組織
(1)研究代表者
笹子 敬洋 (SASAKO, Takayoshi)
東京大学・医学部附属病院・特任助教
研究者番号：20550429

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし