

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 6月 10日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2012

課題番号：22390061

研究課題名（和文） 小胞体ストレス応答シグナルによる糖・脂質代謝制御機構の解明とその臨床応用

研究課題名（英文） Glucose and lipid metabolism regulated by the endoplasmic reticulum signaling

研究代表者

親泊 政一 (OYADOMARI SEIICHI)

徳島大学・疾患プロテオゲノム研究センター・教授

研究者番号：90502534

研究成果の概要（和文）：

小胞体ストレス応答が、代謝制御に関与することが知られてきた。しかしながら、PERK 経路による代謝制御には不明な点がある。本研究において我々は、骨格筋特異的な PERK 経路の活性化は、褐色脂肪細胞でのエネルギー消費を促進して、食餌誘導性の肥満を抑制することを見出した。その機構として PERK によりリン酸化された eIF2 α により活性化された転写因子 ATF4 が抗肥満ホルモンである FGF21 を誘導することも見出した。

研究成果の概要（英文）：

The unfolded protein response (UPR) signal is involved in metabolic regulation. However, the significance of the protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) signaling pathway in metabolism remains to be clarified. Our study show that skeletal muscle-specific PERK activation promotes energy consumption in brown adipose tissue (BAT) and suppresses diet-induced obesity. We reveal that when eIF2 α is phosphorylated by PERK, it acts through activating transcription factor 4 (ATF4) to stimulate energy consumption by inducing secretion of the myokine FGF21.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2011年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2012年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：小胞体、ストレス、PERK、eIF2 α 、代謝、骨格筋、褐色脂肪細胞

1. 研究開始当初の背景

生体を構成するタンパク質がその機能を発揮するには、それぞれに固有の立体構造を獲得することが必須である。インスリンなどの分泌タンパク質やそのレセプターなどの膜タンパク質の高次構造形成は小胞体において行われる。これまで小胞体はタンパク質を合成する静的な場として捉えられていたが、近年環境の変化に応じてその機能を制御できる動的な場であることがわかってきた。

このような制御を小胞体ストレス応答と呼ぶ。小胞体ストレス応答には大きく分けて3つの経路が存在し、それは小胞体膜上に存在する3つの小胞体ストレス伝達タンパク質 (Ire1, ATF6, PERK) によって小胞体内の情報がサイトソルや核へと伝えられる。

申請者はインスリン分泌のために極めて発達した小胞体を持つ膵 β 細胞の細胞特性に着目し、小胞体機能の障害が膵 β 細胞死に繋がることを世界に先駆けて報告した (PNAS

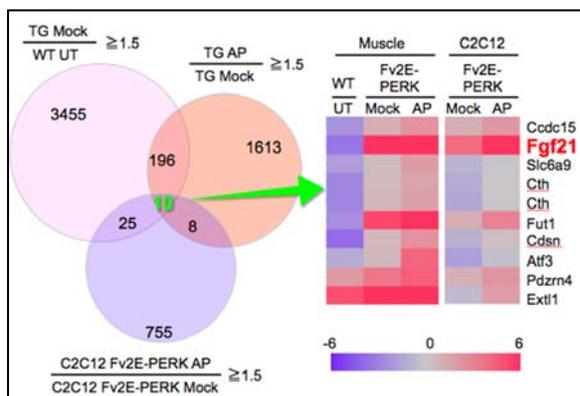


図3 PERK 経路活性化で誘導される遺伝子

(4) 骨格筋における PERK 経路活性化による代謝制御モデル

以上の結果から、運動などで活性化される PERK は、FGF21 をマイトカインとして分泌して褐色脂肪組織の機能を制御して抗肥満効果をもたらすと考えられた。

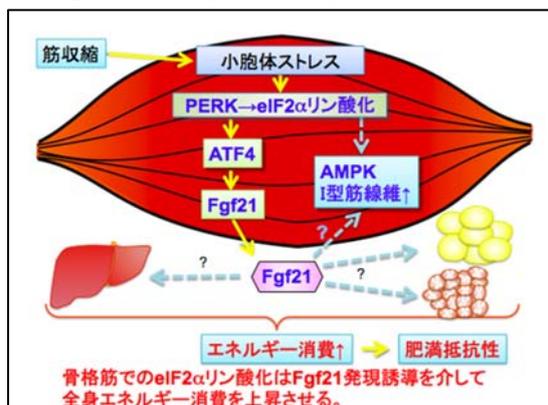


図4 本研究で明らかになった制御モデル

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 6 件)

- ① Kozuka C, Oyadomari S (他13名、12番目) Brown Rice and Its Component, γ -Oryzanol, Attenuate the Preference for High-Fat Diet by Decreasing Hypothalamic Endoplasmic Reticulum Stress in Mice. *Diabetes*, 査読有, 61, 2012 3084-93, doi:10.2337/db11-1767
- ② Morotomi-Yano K, Oyadomari S (他 2 名、2 番目) Nanosecond pulsed electric fields act as a novel cellular stress that induces translational suppression accompanied by eIF2 α phosphorylation and 4E-BP1 dephosphorylation. *Exp Cell Res*, 査読有, 318, 2012 1733-1744, doi:10.1016/j.yexcr.2012.04.016

- ③ Sato T, Oyadomari S (他 14 名、15 番目) CHOP deletion does not impact the development of diabetes but suppresses the early production of insulin autoantibody in the NOD mouse. *Apoptosis*, 査読有, 16, 2011 438-448, doi:10.1007/s10495-011-0576-2.
- ④ Gao J, Oyadomari S (他 12 名、11 番目) Involvement of Endoplasmic Stress Protein C/EBP Homologous Protein in Arteriosclerosis Acceleration With Augmented Biological Stress Responses, *Circulation*, 査読有, 124 2011, 830-839, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014050.
- ⑤ Birkenfeld AL, Oyadomari S (他 16 名、15 番目) Influence of the hepatic eukaryotic initiation factor 2alpha (eIF2alpha) endoplasmic reticulum (ER) stress response pathway on insulin-mediated ER stress and hepatic and peripheral glucose metabolism. *J Biol Chem*, 査読有, 286, 2011, 36163-36170, doi:10.1074/jbc.M111.228817.
- ⑥ Yamamoto K, Oyadomari S (他 5 名、3 番目) Induction of liver steatosis and lipid droplet formation in ATF6alpha-knockout mice burdened with pharmacological endoplasmic reticulum stress. *Mol Bio Cell*, 査読有, 21, 2010, 2975-2986, doi:10.1091/mbc.E09-02-0133.

[学会発表] (計 23 件)

- ① Chisayo Kozuka et.al. Gamma-oryzanol, a major component of brown rice, improves feeding behavior by decreasing hypothalamic endoplasmic reticulum stress in mice. 第 90 回 日本生理学会, 2013 年 03 月 28 日, タワーホール船堀 (東京都)
- ② 倉橋 清衛 他, 飽和脂肪酸による膵 β 細胞のインスリン分泌低下には小胞体膜流動性の変化による小胞体ストレスが関与し、PERK 経路の活性化により改善される 第 85 回 日本生化学会大会, 2012 年 12 月 16 日, 福岡国際会議場 (福岡県)
- ③ 野村 明利 他, 小胞体ストレスなどにより活性化される PERK-eIF2 α リン酸化シグナルによる脂肪細胞機能調節の解明, 第 85 回 日本生化学会大会, 2012 年 12 月 16 日, 福岡国際会議場 (福岡県)
- ④ 佐藤 亮祐 他, FGFR3 遺伝子異常による軟骨異形成症における小胞体ストレスの関与, 第 85 回 日本生化学会大会, 2012 年 12 月 16 日, 福岡国際会議場 (福岡県)
- ⑤ 高原 一菜 他, DSS 誘発性大腸炎モデルを

- 用いたATF6 α とATF6 β の機能解析, 第85回日本生化学会大会, 2012年12月16日, 福岡国際会議場(福岡県)
- ⑥ 三宅 雅人 他, 骨格筋における小胞体ストレスなどからの eIF2 α リン酸化はエネルギー消費を制御して食事性肥満を防ぐ, 第85回日本生化学会大会, 2012年12月16日, 福岡国際会議場(福岡県)
- ⑦ 三宅 雅人 他, 骨格筋での小胞体ストレスなどによる eIF2 α リン酸化はエネルギー消費を増大させて肥満を抑制する, 第24回分子糖尿病学シンポジウム, 2012年12月08日, 品川インターシティ(東京都)
- ⑧ 三宅 雅人 他, 骨格筋での小胞体ストレスなどによる eIF2 α リン酸化はエネルギー消費を増大させて肥満を抑制する, 第7回臨床ストレス応答学会大会, 2012年11月24日, 東京女子医科大学弥生記念講堂(東京都)
- ⑨ 三宅 雅人 他, 骨格筋での小胞体ストレスなどからの eIF2 α リン酸化によるエネルギー消費の制御と抗肥満作用, 第7回小胞体ストレス研究会, 2012年11月09日, 広島大学医学部(広島県)
- ⑩ 親泊 政一, 小胞体ストレス応答を標的とした創薬, Bio Japan 2012, 2012年10月10日, パシフィコ横浜(神奈川県)
- ⑪ 親泊 政一, miRNA を介した小胞体ストレス応答による代謝制御—非古典的小胞体ストレス応答—, Diabetes Scientific Meeting in Kanazawa (招待講演), 2012年07月26日, ホテル日航金沢(石川県)
- ⑫ 親泊 政一, miRNA を介した小胞体ストレス応答制御機構と非古典的小胞体ストレス応答, 第12回日本NO学会学術集会(招待講演)2012年06月29日, 神戸国際会議場(兵庫県)
- ⑬ 親泊 政一, miRNA を介した小胞体ストレス応答はグルコース応答性のインスリン分泌に重要である, 第55回日本糖尿病学会学術集会, 2012年05月19日, パシフィコ横浜(神奈川県)
- ⑭ 倉橋 清衛 他, 膵 β 細胞におけるグルコース応答性インスリン分泌低下に小胞体膜の流動性変化と小胞体ストレス応答が影響する, 第55回日本糖尿病学会学術集会, 2012年05月17日, パシフィコ横浜(神奈川県)
- ⑮ 親泊 政一, miRNA を介した小胞体ストレスによる代謝制御—非古典的小胞体ストレス応答—, 第5回東京糖尿病治療フォーラム(招待講演), 2012年04月27日, 東京会館(東京都)
- ⑯ 親泊 政一, miRNA を介した小胞体ストレス応答はグルコース応答性インスリン分泌に重要である, 第85回日本内分泌学会学術総会, 2012年04月20日, 名古屋国際会議場(愛知県)
- ⑰ 伊藤 太二 他, miRNA を介した小胞体ストレス応答はグルコース応答性インスリン分泌に影響する, 第85回日本内分泌学会学術総会, 2012年04月19日, 名古屋国際会議場(愛知県)
- ⑱ 親泊 政一, 小胞体ストレスと糖尿病, 第84回日本内分泌学会学術総会(招待講演), 2011年4月21日, 神戸国際会議場(兵庫県)
- ⑲ 親泊 政一, 小胞体ストレス応答シグナルによる糖・脂質代謝制御機構の解明とその臨床応用, BMB 2010(第33回分子生物学会年会及び第83回日本生化学会大会合同大会), 2010年12月9日, 兵庫県
- ⑳ 親泊 政一, 小胞体ストレス応答を介した膵 β 細胞における脂肪毒性メカニズムの解析, 第22回分子糖尿病学シンポジウム, 2010年12月4日, 東京コンファレンスセンター品川(東京都)
- ㉑ 親泊 政一, 小胞体ストレス応答シグナルによる代謝制御, 第5回臨床ストレス応答学会, 2010年11月20日, 徳島大学日亜ホール(徳島県)
- ㉒ Seichi Oyadomari, The ER stress response as a possible link between metabolism and circadian rhythm, The 3rd International Symposium on Protein Community ISPC-Nara 2010, 2010年9月14日, ホテル日航奈良(奈良県)
- ㉓ 親泊 政一, 小胞体ストレス応答とその破綻による疾患発症—糖尿病を中心に—, 第43回若手ペプチド夏の勉強会, 2010年8月1日, ウェルネスパーク五色(兵庫県)

[その他]

ホームページ等

<http://www.genome.tokushima-u.ac.jp/dmb/DMB/homu.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

親泊 政一 (OYADOMARI SEIICHI)

徳島大学・疾患プロテオゲノム研究センター・教授

研究者番号: 90502534

(2) 研究分担者

細田 章 (HOSODA AKIRA)
徳島大学・疾患プロテオゲノム研究センター・特任助教
研究者番号：50379559

親泊 美帆 (OYADOMARI MIHO)
徳島大学・疾患プロテオゲノム研究センター・特任助教
研究者番号：00596158

三宅 雅人 (MIYAKE MASATO)
徳島大学・疾患プロテオゲノム研究センター・特任助教
研究者番号：30588976

(3) 連携研究者
()
研究者番号：