

平成 21 年 4 月 27 日現在

研究種目：学術創成研究

研究期間：2006-2010

課題番号：18GS0317

研究課題名（和文） 個体レベルにおけるインスリンシグナル伝達ネットワークとその統合

研究課題名（英文） Insulin signaling in organs and its integration in mice

研究代表者

春日 雅人 (KASUGA MASATO)

国立国際医療センター・研究所・所長

研究者番号：56161047

研究分野：糖尿病・代謝学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：糖尿病、インスリン抵抗性、臓器間シグナル伝達

1. 研究計画の概要

個体レベルでのシグナル伝達を解明するためには、多くの主要な臓器でそれぞれ固有な作用を持ち、更にそれが高次元で統合されているシグナルが研究対象として理想的である。このような観点から、インスリンシグナル伝達系は、個体レベルで解析するのに最も理想的なシグナル伝達系のひとつと考えられる。すなわち、本研究では（1）各臓器（肝、骨格筋、脂肪、膵β細胞、脳）におけるインスリンシグナル伝達系の役割を臓器特異的遺伝子欠損マウスを用いて解明する。（2）臓器間シグナルクロストークにおけるインスリンシグナル伝達系の役割を解明する。（3）高脂肪食負荷肥満マウスを作製し、インスリンシグナル伝達系の障害すなわちインスリン抵抗性の発症機序を個体レベルで明らかにする。

2. 研究の進捗状況

（1）各臓器におけるインスリンシグナル伝達系の役割

PDK1 は、PI3 キナーゼの直下で働き、Akt をリン酸化してシグナルを下流に伝達するセリン・スレオニンキナーゼであり、インスリンシグナル伝達系の基本を構成する重要な分子である。従って PDK1 遺伝子を欠損すれば、インスリンシグナルは遮断されると考えられる。インスリンの標的臓器（肝臓、骨格筋、脂肪、膵β細胞、脳）で PDK1 を特異的に欠損したマウスを作製した。

①肝臓特異的 PDK1 欠損マウスではグルコキナーゼの発現低下、糖新生系酵素の発現上昇、耐糖能低下ならびにインスリン抵抗性が認められた。

②骨格筋特異的 PDK1 欠損マウスでは、同時に心筋の PDK1 も欠損したマウスが得られいずれのマウスも生後 8 週以内に心不全で死亡した。

③脂肪細胞特異的 PDK1 欠損マウスを作製するために、2 種類の aP2-Cre マウスと PDK1 flox/flox マウスとの交配を試みたが、解析に耐えるマウスは得られなかった。

④膵β細胞特異的 PDK1 欠損マウスでは、細胞の数ならびにサイズの減少が認められ、高血糖をきたし、生後 25 週以内に死亡した。

⑤ POMC ニューロン特異的 PDK1 欠損マウスでは摂食量と体重の増加を認めた。一方、AgRP ニューロン特異的 PDK1 欠損マウスでは、逆に摂食量と体重の低下を認めた。いずれの場合もニューロンの数ならびにサイズは不変であり、その機能が低下したための表現型と考えられた。

（2）臓器間シグナルクロストークにおけるインスリンシグナル伝達系の役割

①脂肪細胞から分泌されるアディポカイン MCP-1 が肝臓のインスリン抵抗性を生じるという「脂肪→肝臓」の臓器間シグナル伝達の存在を見出した。

②運動によって骨格筋から分泌される HB-EGF が耐糖能ならびにインスリン感受性を上昇することを見出した。これは「骨格筋→骨格筋」というシグナル伝達による可能性が高いことを明らかにした。

③脳室内に投与したインスリンが脳のインスリン受容体、次に肝臓の IL-6/Stat3 を介して、肝臓における糖新生系酵素の発現を低下させることを見出した。すなわち、「脳→肝臓」という臓器間シグナル伝達の存在を見出した。

(3) 高脂肪食負荷肥満マウスにおけるインスリンシグナル障害機序の解明

高脂肪食負荷マウスについて脂肪組織ならびに肝臓における遺伝子発現を経時的・網羅的に検討した。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由)

研究代表者ならびに一部の研究分担者の所属機関の変更に伴い、研究室の立ち上げに時間がかかったこと、またそれに伴いマウス飼育スペースの確保が困難であったこと、更には供与をうけた遺伝子改変マウスが論文発表と同様には機能しなかったことにより、当初の目的に対して研究が予定通り進行していない部分がある。一方、逆に予定以上の進展をみた研究もあり、全体としてはおおむね順調に進展していると判断できる。

4. 今後の研究の推進方策

現時点における本研究の問題点は、各種遺伝子の臓器発現が胎児期と成体期で異なる場合があること、また両者が同一であっても胎児期において遺伝子を欠損すると、その遺伝子欠損の発生・発達への効果と成体における代謝への効果とを峻別するのが難しい点である。この点を克服するために、臓器特異的・時期誘導性遺伝子欠損マウスを作製する。

5. 代表的な研究成果

(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 16 件)

- ① Nishino, N., Tamori, Y., Tateya, S., Kawaguchi, T., Shibakusa, T., Mizunoya, W., Inoue, K., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Matsuki, Y., Hiramatsu, R., Masubuchi, S., Omachi, A., Kimura, K., Saito, M., Amo, T., Ohta, S., Yamaguchi, T., Osumi, T., Cheng, J., Fujimoto, T., Nakao, H., Nakao, K., Aiba, A., Okamura, H., Fushiki, T., and Kasuga, M. FSP27 Contributes to efficient energy storage in murine white adipocytes by promoting the formation of unilocular lipid droplets. (2008) J. Clin. Invest. 118:2808-2821. 査読有り
- ② Hosooka, T., Noguchi, T., Kotani, K., Nakamura, T., Sakaue, H., Inoue, H., Ogawa, W., Tobimatsu, K., Takazawa, K., Sakai, M., Matsuki, Y., Hiramatsu, R., Yasuda, T., Lazar, MA., Yamanashi, Y., and Kasuga, M. Dok1 mediates high-fat diet-induced

adipocyte hypertrophy and obesity through modulation of PPAR- γ phosphorylation. (2008) Nature Med. 14: 188-193. 査読有り

- ③ Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Miyachi, H., Maeda, S., Egashira, K and Kasuga, M. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. (2006) J. Clin. Invest. 116: 1494- 1505. 査読有り
- ④ Inoue, H., Ogawa, W., Asakawa, A., Okamoto, Y., Nishizawa, A., Matsumoto, M., Teshigawara, K., Matsuki, Y., Watanabe, E., Hiramatsu, R., Notohara, K., Katayose, K., Okamura, H., Kahn, CR., Noda, T., Takeda, K., Akira, S., Inui, A and Kasuga, M. Role of hepatic STAT3 in brain insulin action on hepatic glucose production. (2006) Cell Met. 3:267-275. 査読有り
- ⑤ Hashimoto, N., Kido, Y., Uchida, T., Asahara, S., Shigeyama, Y., Matsuda, T., Takeda, A., Tsuchihashi, D., Nishizawa, A., Ogawa, W., Fujimoto, Y., Okamura, H., Arden, KC., Herrera, PL., Noda, T and Kasuga, M. Ablation of PDK1 in pancreatic β cells induces diabetes as a result of loss of β -cell mass. (2006) Nature Genet. 38:589-593. 査読有り

[学会発表] (計 42 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 3 件)

[その他]

Nature Medicine に発表した論 (Hosooka, T., et al. 雑誌論文②) について以下のメディアで報道された (2008年1月21日)
読売新聞 (大阪)
日本経済新聞
産経新聞 (大阪)
神戸新聞