

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：32658

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K17980

研究課題名（和文）メタボリックシンドロームによる皮膚機能の脆弱化メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of a mechanism of metabolic syndrome-induced skin dysfunction

研究代表者

山根 拓実（YAMANE, Takumi）

東京農業大学・応用生物科学部・助教

研究者番号：80637314

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：メタボリックシンドロームは、皮膚のバリア機能の低下、創傷治癒の遅延やアトピー性皮膚炎等の発症リスクを増大させることが報告されている。しかしながら、メタボリックシンドローム罹患患者でこのような皮膚の機能障害が引き起こされる分子メカニズムは不明である。本研究課題ではメタボリックシンドロームモデルマウスを用いて分子生物学的観点からメカニズムの解明を試みた。その結果、メタボリックシンドロームによるレプチン抵抗性の発症がI型コラーゲンの分解促進及び遺伝子発現の低下を引き起こし、皮膚機能を脆弱化させる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究課題よりメタボリックシンドロームによるレプチン抵抗性がI型コラーゲンを減少させ、皮膚機能を脆弱化させている一要因であることが明らかになった。今後、皮膚脆弱化に関する分子標的が同定されれば、本研究成果は機能性食品や創薬等の研究開発につながる非常に汎用の高いエビデンスとなる。また、皮膚は美容的観点からも関心が高いため、本研究成果を社会に発信することがメタボリックシンドロームの予防のための行動変容を引き起こし、人々のQOLの向上につながると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The metabolic syndrome is responsible for the incidence of skin disorders such as decreased barrier function, delayed wound healing, and atopic dermatitis; however, the molecular mechanisms responsible for these effects are poorly understood. This study aimed to reveal the effect of metabolic syndrome on skin function and elucidate the molecular mechanisms in mice models of metabolic syndrome. Our result showed metabolic syndrome related-leptin resistance increased the degradation of type I collagen and decreased COL1A1 gene expression, and these effects were deleterious for skin function.

研究分野：分子栄養学

キーワード：メタボリックシンドローム レプチン 皮膚 コラーゲン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームは、40 歳以上の男性では約 50%以上が患者及び予備軍に該当する深刻な問題であり、日本経済における医療費の増加要因の一つである。メタボリックシンドロームは生体内でレプチン抵抗性を生じ、様々な疾病につながり患者の QOL を低下させるのみならず、死亡率を著しく増加させることがわかっている (J. Health Sci., 27, 71-80, 2005)。皮膚においてもバリア機能の低下やアトピー性皮膚炎の発症リスクの増大が深刻であるが (Br. J. Dermatol., 166, 498-504, 2012)、これらの機能障害が引き起こされる分子メカニズムは不明である。

2. 研究の目的

これまでに、レプチン添加により皮膚線維芽細胞でのコラーゲンやヒアルロン酸産生が促進することが報告されている (Biofactors, 31, 229-236, 2007)。さらに、当研究室ではレプチンを表皮角化細胞に添加することにより細胞の遊走や増殖を促進することを見出している。そこで、本研究課題では、レプチンシグナルに着目し、メタボリックシンドロームが皮膚機能に及ぼす影響を分子生物学的手法で検討した。

3. 研究の方法

レプチンの受容体は複数のアイソフォームが存在するため、受容体やその下流の細胞内シグナル及び標的遺伝子の同定が困難である。そこで、申請者はレプチンの変異によりシグナルが阻害されている ob/ob マウスとレプチンの受容体のうち Ob-Rb のみを変異している db/db マウスという 2 種類のメタボリックシンドロームモデルマウスを用い、標的分子の絞り込みを効率化した。コントロール群には、野生型マウスを用いた。はじめに、レプチン遺伝子を変異しているメタボリックシンドロームモデルマウスである ob/ob マウスの皮膚を用いて、トランスクリプトーム解析を行った。皮膚組織をホモジナイズし total RNA を抽出後、バイオアナライザーを用いて RNA の品質チェックを行った。その後、次世代シーケンサーを用いて網羅的な遺伝子発現の解析を行った。また、有意な差をもつ遺伝子の生物学的な意味があるかを調べるため、ウェブベース解析ソフト "DAVID6.8" を用いて、Enrichment 解析を行った。次世代シーケンサーで変動の認められた遺伝子に関して、total RNA から cDNA を合成し、リアルタイム PCR 法で遺伝子発現変動の再現性を確認する。内在性コントロールとして *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase* の発現量をもとに相対値で各群を比較した。同定した遺伝子に関しては、ELISA 法を用いてタンパク質レベルでの同定を行った。次に、ob/ob マウスにレプチンを腹腔内投与し、同定した分子に関して改善効果を確認した。また、ob/ob マウスにおいて変動の認められた分子に関しては、db/db マウスの皮膚を用いて遺伝子及びタンパク質レベルで解析を行った。

4. 研究成果

トランスクリプトーム解析を行った結果、コントロール群に比して、ob/ob マウスではコラーゲンをはじめとする細胞外マトリックス関連遺伝子群が顕著に減少していることが明らかとなった。そこで、皮膚のハリや弾力に關与し、皮膚中コラーゲンの約八割を占める I 型コラーゲンに着目し、解析を行った。コラーゲン同士の架橋が少なく、合成されて間もないと考えられる I 型トロポコラーゲン量はタンパク質レベルで減少が認められ、レプチン投与で改善された (図)。また、db/db マウスにおいても I 型コラーゲン量は有意な減少したが、レプチン投与による改善は認められなかった (図)。

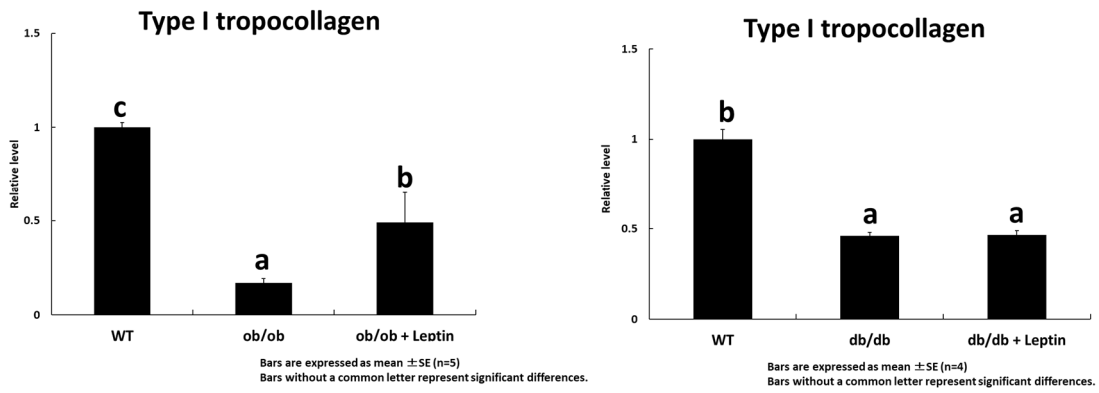


図. ob/ob マウス及び db/db マウスにおける皮膚中 I 型トロポコラーゲン量

さらに、先行研究により肥満者では、真皮の直下に存在する皮下脂肪で酸化ストレスが増加することが報告されている。このエビデンスをもとに、申請者は ob/ob マウスにおける皮下脂肪の解析を行ったところ、酸化ストレスによって誘導され、コラーゲン分解に関与する Matrix metalloproteinase (MMP) s の発現が顕著に増加していることを確認した。以上のことから、メタボリックシンドロームでは、皮下脂肪で産生される MMPs の発現増加に伴うコラーゲンの分解及びコラーゲン遺伝子の発現低下が皮膚の脆弱化に関連していることが明らかになった。この現象は、レプチンのシグナル阻害によって引き起こされている可能性が示唆された。本研究成果は、メタボリックシンドロームによって惹起されるレプチン抵抗性の病態生理の理解に寄与する可能性を秘めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山根拓実, 天野莉夏, 鈴木裕大, 瀧澤絹華, 金野凌介, 岩槻健, 大石祐一
2. 発表標題 メタボリックシンドロームにおけるレプチン抵抗性が皮膚中I型コラーゲン合成に及ぼす影響
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山根拓実, 馬居ちひろ, 外山莉湖, 天野莉夏, 鈴木裕大, 瀧澤絹華, 金野凌介, 岩槻健, 大石祐一
2. 発表標題 メタボリックシンドロームにおけるOb-Rbシグナル阻害が皮膚中I型コラーゲン合成に及ぼす影響
3. 学会等名 第74回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京農業大学 教員・研究情報詳細 http://dbs.nodai.ac.jp/view?l=ja&u=100000791

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
---------------------------	-----------------------	----