

## 様式 C-19

### 科学研究費補助金研究成果報告書

平成 21 年 6 月 4 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591044

研究課題名(和文) メタボリックシンドロームにおけるアディポサイトカイン発現調節機構の解明

研究課題名(英文) Regulation of Adipokine Expression on Metabolic Syndrome

研究代表者

前川 聡 (MAEGAWA HIROSHI)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号 00209363

#### 研究成果の概要

生検皮下脂肪組織および内臓脂肪組織を用いた検討により、アディポネクチン、レプチン、IL-6 などのアディポサイトカイン発現量が、皮下脂肪組織および内臓脂肪組織において異なることが示唆され、さらに、2 型糖尿病とその遺伝子座が関連する転写因子 TFAP2B の発現量が、脂肪組織におけるアディポサイトカイン発現を制御している可能性が示唆された。

#### 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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： メタボリックシンドローム アディポサイトカイン 脂肪組織 肥満

#### 1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームは、肥満、イン

スリン抵抗性を基礎病態とし、高脂血症、耐糖能異常、高血圧を合併し高率に動脈硬化性

疾患を発症する病態である。本症候群の成因而として、脂肪組織の異常が注目されている。脂肪組織は単にエネルギー（脂肪）を蓄積する臓器であるだけでなく、種々の生理活性物質（アディポサイトカイン）を分泌し、全身の代謝調節、恒常性保持を行っている。肥満、すなわち脂肪細胞の肥大化が起こると、アディポサイトカイン産生異常（インスリン感受性因子の減少、インスリン抵抗性因子の増加）が生じ、これがメタボリックシンドローム発症の中心的役割を果たしていると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究は、以下の課題を明らかにすることを目的とした。

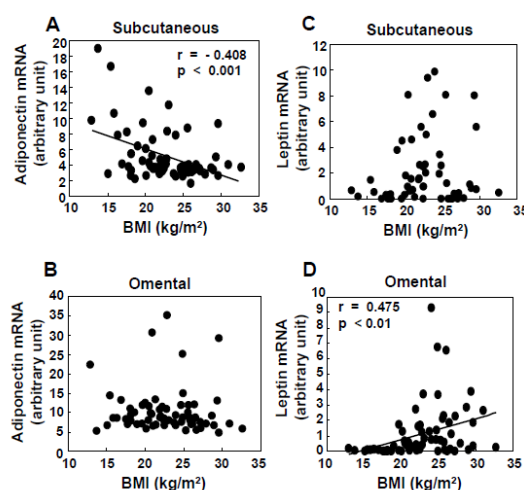
- (1) メタボリックシンドロームにおけるアディポサイトカイン発現における皮下脂肪、内臓脂肪の役割
- (2) アディポサイトカイン発現における遺伝的背景（遺伝子多型）の影響

## 3. 研究の方法

- (1) 腹部手術により得られた約 80 症例の腹部生検皮下脂肪組織および大網脂肪組織を用いて、皮下脂肪および内臓脂肪組織におけるアディポネクチン、レプチン、IL-6 などのアディポサイトカイン遺伝子発現を定量的 RT-PCR 法にて定量し、BMI や腹囲がアディポサイトカイン遺伝子発現に影響するかどうかについても検討した。
- (2) 2 型糖尿病とその遺伝子座が関連する転写因子 TFAP2B の脂肪組織における発現がアディポサイトカイン遺伝子発現に影響するかどうかについて検討した。

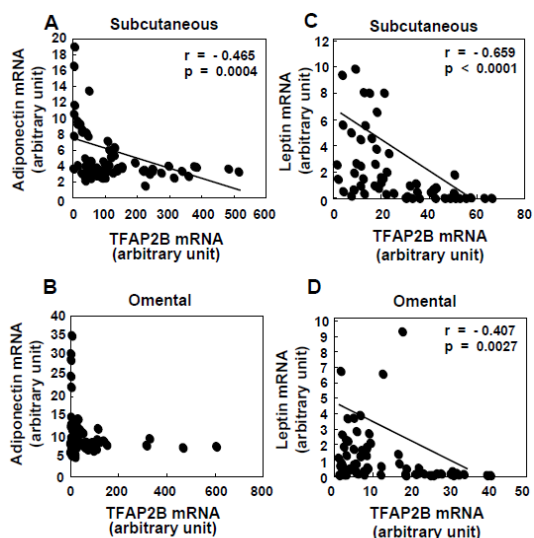
## 4. 研究成果

(1) 皮下脂肪組織におけるアディポネクチン発現が血中濃度に正相関し、BMI や腹囲との相関を示した。一方、内臓脂肪組織におけるレプチン発現が血中濃度および BMI や腹囲と正相関すること、また、内臓脂肪組織における IL-6 発現がその血中濃度と相関し、アディポサイトカインによりその発現が皮下脂肪および内臓脂肪組織において異なることが示唆された。



(2) 我々が報告した 2 型糖尿病とその遺伝子座が関連した転写因子 TFAP2B の脂肪組織における発現とアディポサイトカイン発現を検討したところ、TFAP2B 発現は、アディポネクチン、レプチン発現と逆相関し、一方、IL-6 発現とは正相関することを見出した。

3T3L1 脂肪細胞を用いて TFAP2B のアディポネクチン、レプチン、IL-6 の遺伝子プロモーターに対する影響を直接検討したところ、*in vivo* における成績と一致し、TFAP2B は、アディポネクチンおよびレプチン遺伝子プロモーター活性を抑制し、一方、IL-6 遺伝子プロモーター活性を増強した。



## 5. 主な発表論文など

[雑誌論文] (計9件)

- ① Ishikado A, Nishio Y; Yamane K, Mukose; A, Morino K, Murakami Y, Sekine O, Makino T, Maegawa H, Kashiwagi A. Soy Phosphatidyl-choline Inhibited TLR4- Mediated MCP-1 Expression in Vascular Cells Atherosclerosis ( in press)査読あり
- ② Kondo M, Maegawa H, Obata T, Ugi S, Ikeda K, Morino K, Nakai Y, Nishio Y, Maeda S, Kashiwagi A. Transcription factor AP-2β: a positive regulator of MCP-1 gene expression Endocrinology150:1654-61, 2009 査読あり
- ③ Yamamoto H, Tsuchihashi H, Akabori H, Naitoh H Maegawa, H, Tani T. Postprandial hyperglycemia after gastrectomy and the prediabetic state: a comparison between distal and total gastrectomy. Surgery Today 38:685-90, 2008 査読あり
- ④ Sekikawa, A, Ueshima H, Sutton-Tyrrell K, Kadowaki T, El-Saed A, Okamura T, Takamiya T, Ueno Y, Evans RW, Nakamura Y, Edmundowicz D, Kashiwagi A, Maegawa H, Kuller LH. Intima-media thickness of the carotid artery and the distribution of lipoprotein subclasses in men aged 40 to 49 years between whites in the United States and the Japanese in Japan for the ERA JUMP study. Metabolism 57:177-182, 2008 査読あり
- ⑤ Shi K, Ugi S, Shimizu S, Sekine O, Ikeda K, Egawa K, Yoshizaki T, Nagai Y, Nishio Y, Takada T, Torii R, Kimura H, Kashiwagi, A, Maegawa H. Membrane Localization of Protein-Tyrosine Phosphatase 1B is Essential for its Activation of Sterol Regulatory Element-binding Protein-1 Gene Expression. Biochem Biophys Res Commun, 363:626-32,2007 査読あり
- ⑥ Maegawa H, Nishio Y, Nakao K, Ugi S, Maeda K, Uzu T, Kashiwagi A. Short-term low-dosage pioglitazone treatment improves vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes Endocrine J. 54: 613-618, 2007 査読あり
- ⑦ Sekikawa A, Ueshima H, Kadowaki T, El-Saed A, Okamura T, Takamiya T, Kashiwagi A, Edmundowicz D, Murata K, Sutton-Tyrrell K, Maegawa H, Evans RW, Kita Y, Kuller LH and for the ERA JUMP Study Group. Less subclinical atherosclerosis in Japanese men in Japan than in white men in the United States in the post World-War-II birth cohort. Am J Epidemiology 165: 617-24, 2007 査読あり
- ⑧ Sato Y, Nishio Y, Sekine O, Kodama K, Nagai Y, Nakamura T, Maegawa H, Kashiwagi A. Increased expression of

CCAAT/enhancer binding protein-beta and delta and monocyte chemoattractant protein-1 genes in aortas from hyperinsulinemic rats. *Diabetologia* 50: 481-9, 2007 査読あり

- ⑨ Takemoto T, Nishio Y, Sekine O, Ikeuchi C, Nagai Y, Maeno Y, Maegawa H, Kimura H, Kashiwagi A RBMX is a novel hepatic transcriptional regulator of SREBP-1c gene to high-fructose diet. *FEBS letter* 581: 218-22, 2007 査読あり

[学会発表] (計 7 件)

- ① Omura Y, Nishio Y, Takemoto T, Ikeuchi C, Sekine O, Morino K, Maeno Y, Obata T, Ugi S, Maegawa H, Kimura H, Kashiwagi A. Safb1, an RBMX-Binding Protein, is a Newly Identified Activator in the Regulation of Hepatic SREBP-1c Gene Expression. The 68th annual meeting of American Diabetes Association 2008
- ② Kondo M, Maegawa H, Morino K, Fuke T, Obata T, Ugi S, Nishio Y, Maeda S, Kashiwagi A. Activation of Transcription Factor AP-2 $\beta$  Mediated by Protein Kinase C  $\mu$  Aggravates Expression of Inflammatory Adipokines in Differentiated Adipocyte. The 68th annual meeting of American Diabetes Association 2008
- ③ Tsukada S, Unoki H, Maegawa H, Kashiwagi A, Maeda S. Transcription Factor AP-2 $\beta$  Inhibits Glucose-Induced Insulin Secretion in Cultured Insulin-Secreting Cell Lines. The 68th annual meeting of American Diabetes Association 2008
- ④ Maegawa H, Kondo M, Ikeda K, Fuke T,

Nishio Y, Maeda S, Kashiwagi A, Transcription Factor AP-2[beta], A Novel Candidate Gene for Metabolic Syndrome, Accelerates MCP-1 Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes. 14th Japan - Korea Symposium on Diabetes Mellitus 2007

- ⑤ Kondo M, Maegawa H, Ikeda K, Fuke T, Nishio Y, Maeda S, Kashiwagi A, Transcription Factor AP-2[beta], A Novel Candidate Gene for Metabolic Syndrome, Accelerates MCP-1 Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes. The 67th annual meeting of American Diabetes Association 2007
- ⑥ Hayashi T, Maegawa H, Babazono T, Yamamoto H, Hirose H, Naito H, Tani T, Kawamori R, Kaku K, Kashiwagi A, Iwamoto Y, Maeda S. Common Variants of the TCF7L2 are Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes, But Not with the Expression of TCF7L2 in the Adipose or Plasma GLP-1 Concentrations in a Japanese Population The 67th annual meeting of American Diabetes Association 2007
- ⑦ Tsuchiya M, Enomoto K, Kakaoka K, Iijima H, Nishio Y, Maegawa H, Kashiwagi A. Amelioration of Hepatic and Visceral Fat Deposition by Pioglitazone Treatment in Normoglycemic Patients with Metabolic Syndrome The 67th annual meeting of American Diabetes Association 2007

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

前川 聡 (MAEGAWA HIROSHI)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00209363

### (2) 連携研究者

山本 寛 (YAMAMOTO HIROSHI)

滋賀医科大学・医学部・准教授

研究者番号：00283557

前田 士郎 (MAEDA SHIRO)

理化学研究所・遺伝子多型研究センター

・チームリーダー

研究者番号：50314159