

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：34204

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06427

研究課題名(和文)アクチビンE-K0マウスの肥満・糖尿病モデルとして有用性

研究課題名(英文)Activin E-Knockout mice as a useful animal model of obesity/diabetes

研究代表者

橋本 統 (Hashimoto, Osamu)

長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・教授

研究者番号：90317058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：アクチビンEは褐色脂肪やベージュ脂肪を活性化してエネルギー代謝を亢進しインスリン感受性を高める肝臓由来の新規ホルモンである。このアクチビンEをノックアウトしたマウスに高脂肪食を給餌したところ、短期間で肝臓に異所性に脂肪が蓄積して中心静脈性の脂肪肝となり、NASH(非アルコール性脂肪肝炎)の特徴である肝細胞の風船様変性、マロリー小体などが認められた。以上から、アクチビンE-K0マウスは、近年有病率が増加しているNASHを含む非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)のモデルマウスになり得ると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルコール多飲歴が無いにも関わらず発症する非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は、内蔵型肥満、糖尿病、脂質異常症、インスリン抵抗性と深く関連するため、メタボリックシンドロームの肝臓における表現型と考えられ、近年、その患者数は増加している。また、NAFLDのうち、肝臓実質細胞の壊死や炎症所見を伴う非アルコール性脂肪肝炎(NASH)は、NAFLDの進行性慢性疾患である。NASHは肝硬変や肝癌へと進行するため積極的な治療介入が必要である。以上から、本研究は、これらの疾患の予防、診断、治療法の開発に有意義であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Activin E is a novel hormone derived from the liver that activates brown and beige fat to enhance energy metabolism and insulin sensitivity. Activin E-Knockout (Act E-K0) mice fed a high-fat diet showed ectopic fat accumulation in the liver and central venous fatty liver in a short period of time. Histologically, the livers of the mice showed ballooning of hepatocytes and Mallory bodies, which are characteristic of NASH. In conclusion, since the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), including NASH, has been increasing in recent years, Act E-K0 mice could be a potential model mouse for NAFLD/NASH.

研究分野：疾患生物学

キーワード：脂肪肝 代謝 肥満

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本人男性の約 30%、女性の約 20%が肥満であり、全世界の 3 人に 1 人が肥満または過体重であると言われている。肥満に伴い、糖尿病、高血圧、心臓病、通風、がん等の様々な疾患を発症しやすくなることが知られている。最近、この万病の元である肥満の有効な予防・治療法のターゲットとして褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞が注目されている。肥満は白色脂肪組織への過剰な脂肪蓄積症であり、過剰に取り込んだエネルギーを脂肪に溜め込んでいる状態を示す。褐色脂肪細胞やベージュ脂肪細胞は、余分なエネルギーを熱に変換して消費することができるため、これらの細胞の活性化や量を調節する新たな因子の発見が期待されていた。ヒトの成人では、げっ歯類のような典型的な褐色脂肪はほとんどなく、白色脂肪組織中に誘導される特殊な褐色脂肪であるベージュ脂肪細胞が熱産生の一部を担っており、そのため白色脂肪をベージュ脂肪へと変化させる外的因子に注目が集まっていた。

2. 研究の目的

申請者は、褐色脂肪を活性化し、ベージュ脂肪化を促進する新たな外的因子として、肝臓から分泌されるホルモン（ヘパトカイン）であるアクチビン E を発見した。

このアクチビン E 遺伝子を欠損させたマウス（アクチビン E-KO マウス）では、寒冷刺激に対する反応が鈍く、寒冷刺激初期には白色脂肪組織中のベージュ脂肪細胞の減少が原因と考えられる低体温の症状がみられた。そのため、アクチビン E-KO マウスの表現型をさらに解析することによって、肥満や糖尿病のモデルマウスを確立できる可能性がある。現在、肥満や糖尿病のモデル動物には数種類が知られているが、肥満や糖尿病は多因子疾患であるため、多彩な角度からの研究が望まれる。そこで、アクチビン E-KO マウスを肥満や糖尿病モデル動物としての確立を目的に研究を行った。

3. 研究の方法

性成熟に達したアクチビン E-KO マウスに高脂肪食（60 kcal%脂肪含有量）を 1-6 ヶ月間給餌して経時的に各種計測を行った。

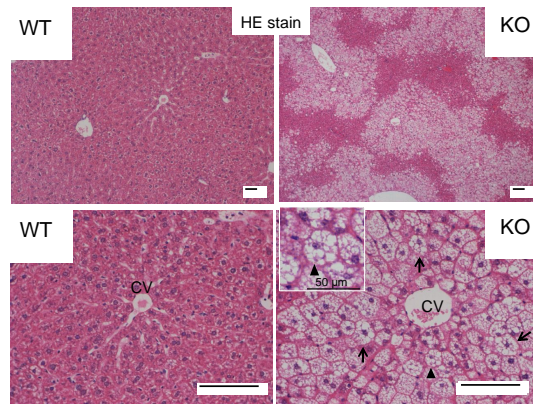
また、アクチビン E プロモーターベクターを組み込んだ HepG2 細胞に各種薬剤を添加後ルシフェラーゼアッセイを行い、アクチビン E の発現を上昇させる薬剤を探索した。

4. 研究成果

アクチビン E のメタボリックシンドロームに対する治療・診断薬への応用を目的に、アクチビン E-KO マウスへの高脂肪食給餌による肥満・糖尿病モデルマウスの作出を試みた。予想に反して、8 週間の高脂肪食給餌によるアクチビン E-KO マウスの体重増加は、野生型と比較して同程度であり糖尿病の発症にはいたらなかった。しかし、アクチビン E-KO マウスの脂肪組織量は野生型のものと比較すると低いものの、肝臓重量は有意に高い値を示した。さらに組織学的検討の結果、図 1 の様に高度な中心静脈性の脂肪肝を呈し、NASH の特徴である肝細胞の風船様変性(矢印)、マロリー小体(矢頭)が観察されることが分かった(図 1)。

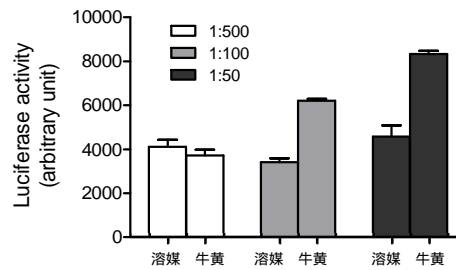
さらに、インスリン負荷試験の結果、アクチビン E-KO マウスは、コントロールと比較し血糖値が有意に高い時間帯があり、インスリン抵抗性を示していた。

図 1. 高脂肪食給餌アクチピン E-KO マウスの肝臓の組織切片(HE 染色)



また、高脂肪食給餌アクチピン E-KO マウスの脂肪肝発生机序解明の一環として肝臓におけるアクチピン E 発現を上昇させうる因子を探索したところ、生薬の牛黄にアクチピン E の発現を増強させ得る成分が含まれていることが示唆された (図 2)。

図 2. 牛黄によるアクチピン E プロモーターの活性化



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 橋本 統、舟場 正幸、栗崎 晃	4. 巻 271
2. 論文標題 脂肪燃焼促進作用を示す新規ヘパトカイン：アクチビンE	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 1231-1232
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiyama M., Funaba M., Hashimoro O.	4. 巻 27
2. 論文標題 Data on induction of brown/beige adipocytes in mouse retro-orbital adipose tissues	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 104659
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.dib.2019.104659	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋本 統
2. 発表標題 アクチビンEプロモーター活性を上昇させる生薬の探索
3. 学会等名 第37回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 牛黄及び/又は鹿茸を含有する組成物	発明者 清水康晴、他	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-089360	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------