

## 【基盤研究(S)】 大区分 I



### 研究課題名 臓器間ネットワークによる糖代謝恒常性維持機構の解明と糖尿病治療戦略の開発

東北大学・大学院医学系研究科・教授  
かたぎり ひでき  
片桐 秀樹

研究課題番号： 20H05694 研究者番号：00344664  
キーワード： 臓器間ネットワーク、糖代謝、糖尿病

#### 【研究の背景・目的】

ヒトを初めとする多臓器生物では、血糖値や体重は、一つの臓器だけで決まるものではなく、個体全身の臓器が最適な状況を作るよう連携するシステムが必要であり、そのためには、臓器間の代謝情報のやり取りが欠かせない。研究代表者らは、液性因子に加え、自律神経を中心とした神経ネットワークがこの臓器間の代謝情報のやり取りに重要な役割を果たしていることを明らかとした(図)。特に肝臓からの神経シグナルは、基礎代謝や適応熱産生を制御することでエネルギー代謝を調節するのみならず、膵β細胞の量を制御することで糖代謝の制御にも関与していることが明らかとなっている。これまでに見出したものは、主に肥満状態で慢性的に活性化され、血圧上昇や高中性脂肪血症、高インスリン血症などのメタボリックシンドロームの病態発症にも関与しているものであった。

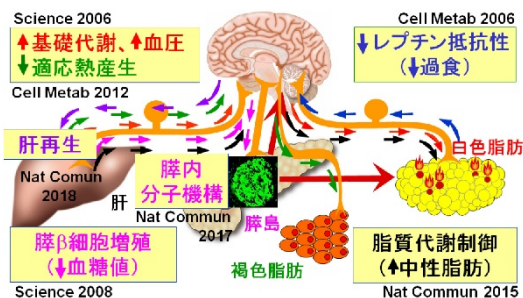


図 代謝に関わる臓器間神経ネットワーク機構

一方で、血糖値の調節を考えると、血糖値を100mg/dLとした場合、成人の全血液量は約5Lであることから、全血液中のブドウ糖量は5g程度と計算できる。これは、食事による大量のブドウ糖流入(一食100g以上)、脳や筋を含めた全身の細胞でのグルコース使用量(数百g/日)を考えると、微々たる量であり、時々刻々極めて精密に調節するメカニズムが存在していることを意味するが、その機構は明らかではない。特に、絶食時の低血糖抑制メカニズムは生体にとって極めて重要なものである。まず肝におけるグリコーゲン分解がその任を担うが、マウスでは数時間で枯渇し日々の明期の半日絶食では糖新生が血糖維持の中心となる。糖利用に比して糖新生が低下する状況はたとえ短時間であったとしても防がねばならないと想定され、全身の糖利用に相当する量の糖新生が、時々刻々、過不足なく行われる精緻な臓器間メカニズムの存在を考える必要がある。本研究では、最新のバイオテクノロジーを活用し、全身の

臓器が協調して糖新生を制御するメカニズムの解明を試みる。

#### 【研究の方法】

糖新生を担うのは、主として肝・腎・小腸と考えられている。そこでこれらの臓器に選択的に誘導性に糖新生律速酵素を欠損させるマウスモデルを作製し、血糖値はもちろん、全身各臓器・組織への影響を検討する。さらに臓器/組織選択的に自律神経を活性化あるいは不活化させる手法を用い、肝と他臓器とをつなぐ臓器間ネットワークについて解明する。さらに、絶食、運動、SGLT2阻害薬投与といった糖新生を亢進させた状況において、全身の糖利用の要求量をどのように肝が認識するのかについて、これらのマウスモデルを用いて解明を進める。

#### 【期待される成果と意義】

本研究は、個体レベルでの糖代謝恒常性維持機構に対し、論理的に想定される臓器間ネットワークに基づく制御機構を発見し、そのメカニズムを解明することを目指している。特に空腹時に低血糖にならず、体の各臓器が消費するブドウ糖量と過不足なくグリコーゲン分解や糖新生が行われるという多臓器生物の生命維持にかかわる根源的なメカニズムの解明につなげたい。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Uno K et al. Neuronal pathway from the liver modulates energy expenditure and systemic insulin sensitivity. *Science* 312: 1656-9, 2006
- Imai J et al. Regulation of Pancreatic  $\beta$  cell Mass by Neuronal Signals from the Liver. *Science* 322: 1250-4, 2008
- Yamamoto J et al. Neuronal signals regulate obesity induced  $\beta$ -cell proliferation by FoxM1 dependent mechanism. *Nat Commun.* 8: 1930, 2017
- Izumi T et al. Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation. *Nat Commun.* 9: 5300, 2018

#### 【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 150,400千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.diabetes.med.tohoku.ac.jp/>