

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2021～2023
課題番号：21K08522
研究課題名(和文) 肝インスリン 脳レプチン作用間の新規臓器連関での分子機序と生理的/病的意義の解明

研究課題名(英文) Elucidation of inter-organ insulin-leptin signal crosstalk originating in the liver

研究代表者
高橋 圭 (Takahashi, Kei)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00644808
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：肝臓選択的・誘導性にインスリン受容体を欠損するマウスを作成したところ、摂食量増加、褐色脂肪組織熱産生低下と個体のエネルギー消費低下が生じ、体重は増加し、肝インスリン作用低下に端を発する肝-脳-交感神経遠心路 褐色脂肪組織連関が明らかとなった。このマウスではsLepRが著増しており、sLepRを欠損させると褐色脂肪組織熱産生をはじめレプチンの諸作用が回復した。以上から、肝インスリン作用低下に起因する褐色脂肪組織熱産生低下は、肝-sLepR-脳-交感神経遠心路 褐色脂肪組織連関で誘導されるレプチン作用低下によることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

興味深いことに、ヒトサンプルにおいても肝インスリン作用低下を反映する所見とsLepRとに相関がみられ、本機構はヒトにおいても機能することが示唆された。また、食物不足の状況を再現した実験を通じ、肝は食物不足の状況を肝インスリン作用低下を介して覚知し、その代謝情報をsLepRへと変換することでレプチン作用を抑制し、エネルギー消費を抑えて生存を後押しすることが明らかとなった。以上から、本研究により生物が生きる仕組み(生存戦略)の理解を書き換え、代謝性疾患の新規治療開発にも貢献した。

研究成果の概要(英文)：In inducible liver insulin receptor knockout mice, body weights are increased with hyperphagia and decreased energy expenditure, accompanied by increased circulating leptin receptor (LepR) and decreased hypothalamic leptin actions. Additional hepatic LepR deficiency reverses these metabolic phenotypes. Thus, decreased hepatic insulin action suppresses hypothalamic leptin action with increased liver-derived soluble LepR. Human hepatic and circulating LepR levels also correlate negatively with hepatic insulin action indices. In mice, food restriction decreases hepatic insulin action and energy expenditure with increased circulating LepR. Hepatic LepR deficiency increases mortality with enhanced energy expenditure during food restriction. Collectively, the liver translates metabolic cues regarding energy-deficient status, which is reflected by decreased hepatic insulin action, into soluble LepR, thereby suppressing energy dissipation and assuring survival under food shortages.

研究分野：糖尿病

キーワード：インスリン作用

1. 研究開始当初の背景

個体の体重は種々の臓器間相互作用によって密に制御されている。生理的な状態では、過食すると脂肪細胞から分泌されたレプチンが血流を介して脳（主に視床下部弓状核）のレプチン受容体に作用し、視床下部弓状核神経の活性化、食欲抑制、エネルギー消費増大などを経て、体重増加を抑制する。一連の反応は、レプチン作用と総称される。他方、摂食が減少すると、レプチン分泌低下、レプチン作用低下を経て、体重増加を促す反応が進む。しかし、肥満者の大半ではレプチン分泌の亢進にも関わらず視床下部レプチン作用が低下（レプチン抵抗性）しており、レプチン抵抗性は肥満・糖尿病の重要な治療ターゲットである。

肥満では、肝臓を含む種々の臓器でインスリン作用低下も生じている。研究代表者は誘導性に肝臓選択的にインスリン受容体をノックアウトさせたマウス（iLIRKO マウス）を作製しそのエネルギー代謝に関する影響を検討したところ、iLIRKO マウスは過食、エネルギー消費低下、体重増加などを示し、レプチン負荷試験にて、視床下部レプチン作用が低下していることが明らかとなった。つまり、肝臓でインスリン作用が低下することにより視床下部レプチン作用が低下し、過食やエネルギー消費低下により体重増加をきたす、新規臓器連関の存在が示唆された。そこで、この臓器連関の分子機序の解明を目指し、肝臓のマイクロアレイ解析を行ったところ、iLIRKO マウスでレプチン受容体の極めて高い発現を認めた。肝細胞で発現するレプチン受容体は、翻訳後修飾により細胞外ドメインが血中へ放出され、可溶性レプチン受容体（soluble Leptin Receptor; sLepR）として循環することが知られており、血中でレプチンと結合することで、レプチンの視床下部神経上のレプチン受容体への作用を防ぎ、レプチンの bioavailability を調節する可能性が想定できる。実際、iLIRKO マウスでは血中 sLepR 濃度が上昇しており、sLepR は、肝インスリン作用低下 視床下部レプチン作用低下の臓器連関機構を担う有力な候補分子と考えられた。

そこで、肝インスリン作用低下が視床下部レプチン作用低下をきたす臓器連関機構の分子機序は何か、が本研究課題の本質的な「問い」である。

2. 研究の目的

本研究は、誘導性に肝臓のインスリン作用を低下させたマウス（iLIRKO マウス）では視床下部でのレプチン作用が低下し体重が増加するという、研究代表者が独自に見出した現象を基盤とするもので、学術的に極めて独創的である。肝臓のインスリン作用が低下する場面として、生理的には飢餓など、病態としては脂肪肝などが想定される。生理的な場面に着目すると、経口摂取で得た栄養素は、腸管、門脈の順に通過し、インスリンも膵臓から門脈へ分泌されるため、経口摂取が減少した場合、栄養素減少・インスリン作用低下の両面で、肝臓は他の臓器に先駆けてこのことを感知しうる位置にある。野生環境では、食物不足からの摂取が少ない状態が続くことがあるが、その間、通常並みにエネルギーを消費した場合、蓄積していたエネルギーが枯渇し、生存が脅かされると見込まれる。研究代表者が提唱する臓器連関が飢餓時にも機能すれば、エネルギーバランスが負の状態を解消する一助となり、生存を後押しできる可能性がある。つまり本研究は、飢餓ではどのような応答が生じるか、という生理学的な理解を書き換える可能性を包含しており、学術的に独創的である。

sLepR の病的意義の解明も、本研究提案の大きな目的である。糖尿病は肥満の合併が多いが、根治療法が存在せず、特に食行動変容を伴う場合は、コントロールが非常に困難である。糖尿病患者の場合、エネルギー摂取過剰が脂肪肝を惹起し肝臓のインスリン作用を低下させるが、このことが sLepR を誘導し視床下部レプチン作用低下の一因となっている可能性も想起される。本研究で sLepR の病的意義を解明できれば、糖尿病や肥満の病態の理解が深まり、食欲や食行動異常の制御を可能とする新たな治療法の創出に発展する可能性があり、創薬の観点でも創造的と考えられる。

3. 研究の方法

(1)【令和3年度】

iLIRKO マウスで認められた過食、エネルギー消費低下といった代謝表現型が、LepR のさらなる欠損によりどのように影響を受けるかを解析した。

iLIRKO マウスで認められた視床下部におけるレプチンシグナルの低下が、LepR のさらなる欠損によりどのように影響を受けるかを解析した。

レプチンによるエネルギー消費の主要な手段は褐色脂肪組織（BAT）における熱産生であることから、BAT の熱産生関連分子の遺伝子発現を定量 PCR で比較解析した。

BAT を支配する交感神経の活性を評価するため、BAT ノルエピネフリン含量を測定した。

食行動の相違を評価するため、給餌した餌を完食するまでの時間を測定した。

同様、エネルギー消費、BAT 熱産生、BAT 交感神経活性などを評価した。
における相違の長期的な影響を評価するため、制限給餌下の体重や寿命等を解析した。
(2)【令和4年度から5年度にかけて】
高血糖や体重増加を誘導することが知られている餌（高脂肪食、高シヨ糖食など）を野生型マウスに負荷し、血中 sLepR 濃度の推移を検討した。
で血中 sLepR 濃度上昇を認めた餌を iLepRKO マウスに負荷し、摂食、エネルギー消費、BAT 熱産生、BAT 交感神経活性、体重や寿命などを評価した。
当院の糖尿病患者が通常診療のために採血した検体の、検査後残余検体の sLepR 濃度を測定し、診療録データとの相関を解析した。

4. 研究成果

肝臓選択的・誘導性にインスリン受容体（IR）を欠損するマウス（iLIRKO マウス）を作成したところ、摂食量増加、BAT 熱産生低下と個体のエネルギー消費低下が生じ、体重は増加した。BAT 交感神経活性も低下しており、肝インスリン作用低下に端を発する肝 - 脳 - 交感神経遠心路—BAT 連関が明らかとなった。そこで iLIRKO マウスの肝臓を網羅的遺伝子解析し、レプチンの可溶性受容体（sLepR）に着目した。レプチンは脳を作用標的とするアディポカインで、食欲抑制や BAT 熱産生亢進作用がある。他方、sLepR は肝細胞に発現するレプチン受容体が血中へと放出されたもので、血中でレプチンと結合することによりレプチンが脳に作用するのを阻害する。調べたところ iLIRKO マウスでは sLepR が著増しており、iLIRKO マウスで sLepR を欠損させると BAT 熱産生をはじめレプチンの諸作用が回復した。以上から、肝インスリン作用低下に起因する BAT 熱産生低下は、肝 - sLepR - 脳 - 交感神経遠心路—BAT 連関で誘導されるレプチン作用低下によることが示された。興味深いことに、ヒトサンプルにおいても肝インスリン作用低下を反映する所見と sLepR とに相関がみられ、本機構はヒトにおいても機能することが示唆された。

食物不足の状況ではインスリン分泌が低下し肝インスリン作用も低下することに着目し、野生型マウスの給餌を制限したところ、sLepR が上昇した。そこで、肝から sLepR が放出されないよう遺伝子改変したマウスを作成したところ、このマウスでは給餌制限中の BAT 熱産生やエネルギー消費などが増大し、寿命は短縮した。以上から、肝は食物不足の状況を肝インスリン作用低下を介して覚知し、その代謝情報を sLepR へと変換することでレプチン作用を抑制し、エネルギー消費を抑えて生存を後押しすることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kawana Y, Imai J, Morizawa YM, Ikoma Y, Kohata M, Komamura H, Sato T, Izumi T, Yamamoto J, Endo A, Sugawara H, Kubo H, Hosaka S, Munakata Y, Asai Y, Kodama S, Takahashi K, Kaneko K, Sawada S, Yamada T, Ito A, Niizuma K, Tominaga T, Yamanaka A, Matsui K, Katagiri H	4. 巻 -
2. 論文標題 Optogenetic stimulation of vagal nerves for enhanced glucose-stimulated insulin secretion and cell proliferation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41551-023-01113-2	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 -
1. 著者名 Takahashi Kei, Katagiri Hideki	4. 巻 15
2. 論文標題 Pituitary gland agouti related peptide cells: Novel player controlling glucose metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 67 ~ 69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.14098	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 -
1. 著者名 Endo Akira, Imai Junta, Izumi Tomohito, Kawana Yohei, Sugawara Hiroto, Kohata Masato, Seike Junro, Kubo Haremaru, Komamura Hiroshi, Sato Toshihiro, Asai Yoichiro, Hosaka Shinichiro, Kodama Shinjiro, Takahashi Kei, Kaneko Keizo, Katagiri Hideki	4. 巻 58
2. 論文標題 Phagocytosis by macrophages promotes pancreatic cell mass reduction after parturition in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 1819 ~ 1829.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2023.08.002	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 -
1. 著者名 Kohata Masato, Kodama Shinjiro, Yaoita Nobuhiro, Hosaka Shinichiro, Takahashi Kei, Kaneko Keizo, Imai Junta, Yasuda Satoshi, Katagiri Hideki	4. 巻 14
2. 論文標題 A case of fulminant type 1 diabetes and protein C deficiency complicated by deep vein thrombosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1005 ~ 1008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.14020	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 -

1. 著者名 Sugawara Hiroto, Imai Junta, Yamamoto Junpei, Izumi Tomohito, Kawana Yohei, Endo Akira, Kohata Masato, Seike Junro, Kubo Haremaru, Komamura Hiroshi, Munakata Yuichiro, Asai Yoichiro, Hosaka Shinichiro, Sawada Shojiro, Kodama Shinjiro, Takahashi Kei, Kaneko Keizo, Katagiri Hideki	4. 巻 14
2. 論文標題 A highly sensitive strategy for monitoring real-time proliferation of targeted cell types in vivo	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-38897-5	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 -

1. 著者名 Takahashi Kei, Yamada Tetsuya, Hosaka Shinichiro, Kaneko Keizo, Asai Yoichiro, Munakata Yuichiro, Seike Junro, Horiuchi Takahiro, Kodama Shinjiro, Izumi Tomohito, Sawada Shojiro, Hoshikawa Kyoko, Inoue Jun, Masamune Atsushi, Ueno Yoshiyuki, Imai Junta, Katagiri Hideki	4. 巻 42
2. 論文標題 Inter-organ insulin-leptin signal crosstalk from the liver enhances survival during food shortages	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112415 ~ 112415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112415	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 -

1. 著者名 高橋 圭、山田 哲也、片桐 秀樹	4. 巻 74
2. 論文標題 増大特集 代謝 .代謝と臓器・疾患 臓器間ネットワークによる代謝制御機構	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 388 ~ 389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.2425201717	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 Kubo Haremaru, Sawada Shojiro, Satoh Michihiro, Asai Yoichiro, Kodama Shinjiro, Sato Toshihiro, Tomiyama Seitaro, Seike Junro, Takahashi Kei, Kaneko Keizo, Imai Junta, Katagiri Hideki	4. 巻 12
2. 論文標題 Insulin-like growth factor-1 levels are associated with high comorbidity of metabolic disorders in obese subjects; a Japanese single-center, retrospective-study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-23521-1	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 -

1. 著者名 Kohata Masato, Imai Junta, Izumi Tomohito, Yamamoto Junpei, Kawana Yohei, Endo Akira, Sugawara Hiroto, Seike Junro, Kubo Haremaru, Komamura Hiroshi, Sato Toshihiro, Hosaka Shinichiro, Munakata Yuichiro, Asai Yoichiro, Kodama Shinjiro, Takahashi Kei, Kaneko Keizo, Katagiri Hideki	4. 巻 13
2. 論文標題 Roles of FoxM1-driven basal -cell proliferation in maintenance of -cell mass and glucose tolerance during adulthood	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1666 ~ 1676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13846	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 -

1. 著者名 Hatayama Satoko, Kodama Shinjiro, Kawana Yohei, Otake Sonoko, Sato Daiki, Horiuchi Takahiro, Takahashi Kei, Kaneko Keizo, Imai Junta, Katagiri Hideki	4. 巻 13
2. 論文標題 Two cases with fulminant type 1 diabetes that developed long after cessation of immune checkpoint inhibitor treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1458 ~ 1460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13807	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 -

1. 著者名 中川 敦寛、小鯖 貴子、高橋 圭、峯村 遥香、池野 文昭、富永 悌二	4. 巻 64
2. 論文標題 新しい医療技術 デザイン思考を用いた医療機器開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 整形・災害外科	6. 最初と最後の頁 1579 ~ 1583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/se.0000001948	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kei Takahashi, Tetsuya Yamada, Hideki Katagiri
2. 発表標題 Inter-organ insulin-leptin signal crosstalk originating in the liver enhances survival under food shortage conditions
3. 学会等名 American Diabetes Association 83rd Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋圭、外川遼介、朝倉敬喜、加藤翔、遠藤彰、穂坂真一郎、菅原裕人、川名洋平、浅井洋一郎、児玉慎二郎、金子慶三、今井淳太、宮田敏男、片桐秀樹
2. 発表標題 糖尿病専門医の頻回注射インスリン治療を模倣する機械学習モデルの構築
3. 学会等名 第66回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋 圭、朝倉 敬喜、加藤 翔、児玉 慎二郎、外川 遼介、清家 準朗、木幡 将人、遠藤 彰、黒澤 聡子、穂坂 真一郎、菅原 裕人、川名 洋平、宗像 佑一郎、浅井 洋一郎、金子 慶三、今井 淳太、相馬 知也、宮田 敏男、片桐 秀樹
2. 発表標題 糖尿病専門医のインスリン治療を学習した人工知能アルゴリズムの開発
3. 学会等名 第60回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高橋 圭、山田 哲也、片桐 秀樹
2. 発表標題 臓器間ネットワークによる代謝調節に着目した糖尿病の病態 肝臓のインスリン作用の減弱に起因し個体レベルのエネルギー代謝を制御する新規の肝臓-脳-褐色脂肪組織連関の発見
3. 学会等名 第64回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------