

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：82610

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590272

研究課題名(和文) AMPキナーゼが消化管粘膜において細胞増殖および極性形成に果たす役割

研究課題名(英文) Role of AMP kinase in cellular proliferation and polarity in the gastrointestinal tract

研究代表者

稲垣 匡子 (Inagaki-Ohara, Kyoko)

独立行政法人国立国際医療研究センター・その他部局等・その他

研究者番号：70363588

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：レプチンシグナル分子であるAMPKは、生体エネルギー代謝に必須な因子のみならず、細胞増殖にも調節作用を及ぼす。しかしながら、消化管におけるAMPKの生理的役割、病態における役割は全く解明されていない。本研究で、食餌性肥満モデルマウスにおいて、萎縮性胃炎の病態形成過程とAMPKリン酸化の関係が示された。組織構造の崩壊とエネルギー代謝変動は腫瘍化した細胞の特徴であることから、AMPKの細胞癌化への影響は大いに考えられる。

研究成果の概要(英文)：AMPK, a critical molecule in leptin receptor signaling is not only an essential factor for regulation of metabolic energy balance at the whole-body level but also affects cellular proliferation. However, it remains unknown the pathophysiological role of leptin in gastrointestinal tract. We show the relevance of AMPK phosphorylation for the progression of atrophic gastritis due to a high-fat diet feeding. Since destruction of tissue construction and metabolic energy alteration is one of oncogenic feature, it is conceivable that the effect of AMPK phosphorylation on progression of atrophic gastritis.

研究分野：生理学一般

科研費の分科・細目：生理学

キーワード：AMPK 胃 レプチンシグナル

1. 研究開始当初の背景

AMP キナーゼ(AMPK)はレプチンや栄養状態の刺激により活性化して ATP レベルの恒常性維持に働き、糖脂質代謝に加え、細胞増殖や細胞極性形成とその維持にも重要な役割を果たしている。申請者は、レプチンシグナルの負の制御分子である SOCS3 を消化管上皮特異的に欠損させたマウス(T3b-SOCS3^{-/-})を作製し、レプチン過剰産生による自然発症の胃癌を見出した。また、高脂肪食を摂取させたマウスで胃粘膜の過形成および萎縮が認められ、胃レプチンシグナルがより亢進する知見を得ていた。これらの結果を背景として、AMPK が消化管粘膜における細胞極性形成や組織構造維持、機能にどのように関わり、またどのような細胞応答を引き起こすかを明らかにすることを企画した。

2. 研究の目的

背景の項目に記載したように、食餌性肥満モデルマウスにおいて誘導される胃粘膜過形成および萎縮の進展機構を、胃における AMPK の活性化の観点から明らかにすることが大きな目的である。AMPK シグナル、細胞極性/細胞骨格シグナル系、レプチンを中心としたサイトカインシグナル系の制御機構を食餌性肥満マウスおよびレプチンシグナル欠損である ob/ob マウス db/db マウスを用い明らかにする。さらに T3b-CA-AMPK マウスを作製し、消化管における AMPK の意義を明らかにする。

3. 研究の方法

肥満における胃粘膜での細胞増殖・細胞極性にレプチン並びにそのシグナル分子である AMPK がどのように寄与するのか、その過程でサイトカインや免疫担当細胞がどのように働くのかを明らかにする目的で、C57BL/6、ob/ob マウス db/db マウスにそれぞれ、高脂

肪食(60% kcal %脂肪)およびコントロール食を与え、細胞増殖・細胞極性・構造維持に必要な細胞内シグナルを解析を行った。胃粘膜における AMPK の機能をさらに解析するため T3b-CA-AMPK α 1 Tg マウスを作製した。

4. 研究成果

食餌性肥満モデルマウスにおいて、萎縮性胃炎の病態形成過程と AMPK リン酸化の関係が示された。C57BL/6 マウスに 60%高脂肪食を自由摂取させた結果、摂取後 3 週間目から胃粘膜上皮の過形成が認められた。それと同時に細胞増殖マーカーである Ki67 陽性細胞の増加、E-cadherin などの junction 分子の発現低下、レプチン産生の増加、OBRb および STAT3、AMPK のリン酸化の亢進が認められた。また、炎症性浸潤細胞が胃粘膜に多く検出され、それに伴い炎症性サイトカインの産生も増加した。また、ob/ob マウスと db/db マウスは普通食においても胃上皮過形成を示したが、高脂肪食摂取において普通食摂取群と病理像の有意な変化はなかった。高脂肪食摂取により腸上皮細胞で分化マーカーの mRNA レベルが上昇し、腸型の粘液の産生さらに腸上皮細胞分化マーカーも高発現することから、高脂肪食による胃上皮細胞が腸型に変化していることが強く示唆された。以上の結果より、肥満に陥ると動脈硬化や糖尿病だけでなく胃癌の危険性も高まることが報告されているが、そのメカニズム解明に踏み込むものと考えられる。T3b-CA-AMPK α 1 Tg マウスについては、解析の途中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

1. Inagaki-Ohara K, Mayuzumi H, Kato S, Minokoshi Y, Otsubo T, Kawamura YI,

Dohi T, Matsuzaki G, Yoshimura A. Enhancement of leptin receptor signaling by SOCS3 deficiency induces development of gastric tumors in mice. *Oncogene*. 査読有り 2014 33(1):74-84.

2. Inagaki-Ohara K, Kondo T, Ito M, Yoshimura A. SOCS, inflammation, and cancer. *JAKSTAT*. 査読有り 2013 Jul 1;2(3):e24053.

〔学会発表〕(計 6件)

1. Kyoko Inagaki-Ohara, Yasuhiko Minokoshi, Seiya Kato, Taeko Dohi, Goro Matsuzaki, Akihiko Yoshimura. Augmentation of leptin receptor signaling by loss of SOCS3 induces development of gastric tumors in mice. Augmentation of leptin receptor signaling by loss of SOCS3 induces development of gastric tumors in mice. **American Diabetes Association 73rd Scientific sessions**, McCormick Place Convention Center. Chicago, USA, June 23, 2013.
2. Kyoko Inagaki-Ohara, Shiki Okamoto, Yasuhiko Minokoshi. High-fat diet-induced atrophic gastritis requires leptin receptor signaling pathways in mice. **Keystone Symposia**. Fairmont Hotel Vancouver, Vancouver, Canada, January 14, 2014.
3. Kyoko Inagaki-Ohara, Seiya Kato, Yasuhiko Minokoshi, Taeko Dohi, Goro Matsuzaki, Akihiko Yoshimura. Enhancement of leptin receptor signaling by SOCS3 deficiency induces development of gastric tumors in mice. **第35回日本分子生物学会年会**, 福岡, 12月11日, 2012.
4. 稲垣匡子, 箕越靖彦, 土肥多恵子, 松崎吾朗, 加藤誠也, 吉村昭彦. 消化管上皮細胞特異的SOCS3欠損マウスの胃腫瘍発症におけるレプチン/レプチン受容体の役割. **第66回日本栄養食糧学会大会**. 東北大

学、宮城県, 5月19日, 2012.

5. 稲垣匡子, 岡本土毅, 土肥多恵子, 箕越靖彦. 高脂肪食摂取による消化管粘膜細胞機能に及ぼす影響. **第67回日本栄養食糧学会大会**. 名古屋大学, 愛知県, 5月25日, 2013.
6. Kyoko Inagaki-Ohara, Shiki Okamoto, Yasuhiko Minokoshi. Leptin receptor signaling pathways is required for high-fat diet-induced atrophic gastritis in mice. **第91回日本生理学会大会公募シンポジウム**, 鹿児島大学, 鹿児島県, 3月17日, 2014.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況(計 0件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

稲垣 匡子 (Inagaki-Ohara Kyoko)

研究者番号：70363588

(2)研究分担者

(0)

研究者番号：

(3)連携研究者

箕越 靖彦 (Minokoshi Yasuhiko)

研究者番号：10200099