

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 16 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461358

研究課題名 (和文) Roles of Sdf2l1, a novel modulator of endoplasmic reticulum stress, on pathogenesis of obesity-induced diabetes and non-alcoholic steatohepatitis in mice and humans

研究課題名 (英文) Roles of Sdf2l1, a novel modulator of endoplasmic reticulum stress, on pathogenesis of obesity-induced diabetes and non-alcoholic steatohepatitis in mice and humans

研究代表者

笹子 敬洋 (SASAKO, Takayoshi)

東京大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：20550429

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 3,700,000 円

研究成果の概要 (和文) : マウスと培養細胞において、肝臓における摂食時の小胞体ストレスの調節因子として着目してきたSdf2l1が、小胞体膜上に分布する輸送蛋白TMED10と結合し、協調的に小胞体の機能維持に寄与することを明らかにした。またヒトの肝生検検体を用いた解析から、小胞体ストレスに対する応答不全が、インスリン抵抗性から脂肪性肝炎に至る病態形成に寄与する可能性を、糖尿病合併症例において示した。

研究成果の概要 (英文) : It was revealed that, in mice and cultured cells, Sdf2l1, a molecule that we have focused on as the key modulator of feeding-induced endoplasmic reticulum (ER) stress in the liver, binds to TMED10, a trafficking protein located on the ER membrane, and are involved in the maintenance of ER functions in a cooperative manner. It was also shown that, in liver biopsy samples of human subjects with diabetes, ER stress response 'failure', as well as ER stress itself, was involved in the development of steatohepatitis associated with insulin resistance.

研究分野：糖尿病

キーワード：インスリン抵抗性 小胞体ストレス 糖尿病 脂肪性肝炎 肝生検

1. 研究開始当初の背景

これまで肝臓における小胞体ストレスとインスリン抵抗性の関連は知られていたものの、生理的な小胞体ストレスが誘導される機序や、その調節を行なう鍵分子は明らかでなかった。

我々は摂食が肝臓において、生理的一過性の小胞体ストレスを誘導されることを見出し、また新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 (stromal cell-derived factor 2 like 1)が、肝臓における摂食時の小胞体ストレスを介し、インスリン感受性と脂肪酸代謝を調節することを見出した。

しかしながら Sdf2l1 が代謝に果たす生理的役割、及びインスリン抵抗性・糖尿病・脂肪性肝炎の発症過程において果たす病態生理的役割については明らかでなく、ヒトにおける病態形成における役割についても知られていなかった。

2. 研究の目的

小胞体ストレスとインスリン抵抗性・脂肪肝は密接に関連しており、その詳細な機序を明らかにすると共に、齧歯類で得られた知見とヒトにおける所見とを比較検討することは、糖尿病・NAFLD/NASH の更なる病態把握と治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

- [1] Sdf2l1 の類似分子に同様
- [2] Sdf2l1 が小胞体内で果たす役割を、培養細胞とマウスを用いて解析する
- [3] Sdf2l1 がヒトの糖尿病・脂肪肝の発症過程において果たす病態生理的役割を、肝生検検体を用いて解析する

4. 研究成果

[1]については、Sdf2l1-floxed マウスと Alb-Cre マウスを交配することで、肝臓特異的 Sdf2l1 欠損マウスを作製したが、以前作製した Sdf2l1 のノックダウンモデルや、成獣での時期特異的ノックアウトモデルで見られたような表現型は観察されず、何らかの代償機転が働いているものと考えられた。高週齢での解析や、高脂肪食負荷後の解析も行ったが、同様の結果であった。

[2]については、Sdf2l1-floxed マウスから抽出した Sdf2l1 欠損線維芽細胞を樹立し、解析を行なった。具体的にはこの細胞に unfolded protein のモデルである変異インスリンを発現させ、プロテアソーム阻害薬である MG-132 を添加したところ、変異インスリンのユビキチン化の亢進を認めた。更にこの細胞系を用いて Sdf2l1 の新規結合蛋白を探査し、小胞体膜上に存在する輸送蛋白である TMED10 に注目した。共免疫沈により、Sdf2l1 と TMED10 との間の相互作用が確認され、

また TMED10 のノックアウトによっても変異インスリンのユビキチン化が亢進したことから、両分子が協調的に unfolded protein の蛋白分解の調節を介して、小胞体機能の維持に寄与しているものと考えられた。

[3]については、男性 64 例の肝生検検体を用いた検討により、SDF2L1 の発現が空腹時血糖値や HbA1c と負の相関を示した。更に上流の転写因子である sXBP1 の発現が、糖尿病あり・インスリン抵抗性ありの症例で上昇した一方、SDF2L1/sXBP1 比は低下していた。同様に糖尿病合併例において脂肪性肝炎の病期が進むと、sXBP1 の発現が上昇する一方、SDF2L1/sXBP1 比は低下していた。このことから糖尿病症例においては、転写因子 XBP1 の活性低下に伴う小胞体ストレス応答の低下 (SDF2L1/sXBP1 比低下)と、その結果もたらされると思われる小胞体ストレス過剰 (sXBP1 発現上昇)が、インスリン抵抗性と脂肪性肝炎の進展との間を結びつけているものと解釈され、ヒトの病態形成における新たな機序の存在を示唆する結果と考えている。

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 0 件)

[学会発表](計 18 件)

第 51 回日本臨床分子医学会学術集会

2014 年 4 月 11 日

東京国際フォーラム (東京都・東京)

・笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 大杉 満, 榎奥 健一郎, 建石 良介, 窪田 直人, 小池 和彦, 戸邊 一之, 門脇 孝:

新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓での糖脂質代謝調節作用の検討

第 111 回日本内科学会総会・講演会

2014 年 4 月 13 日

東京国際フォーラム (東京都・東京)

・笹子 敬洋, 植木 浩二郎, 榎奥 健一郎, 建石 良介, 窪田 直人, 小池 和彦, 門脇 孝:

糖尿病・非アルコール性脂肪性肝炎における小胞体ストレスの役割 - ヒト肝生検検体を用いた検討

Front Runner of Future Diabetes Research 第 3 回研究発表会

2014 年 7 月 20 日

ホテル椿山荘東京 (東京都・東京)

・笹子 敬洋, 大杉 満, 窪田 直人, 戸邊 一之, 門脇 孝, 植木 浩二郎:

新規小胞体ストレス調節因子 Sdf2l1 による肝臓での糖脂質代謝調節作用の検討

第 3 回鉄門連携会

2014年7月25日,
東京ガーデンパレス(東京都・東京)
特別講演
・笹子 敬洋 :
蛋白合成から見た代謝

腎臓と代謝の若手カンファレンス
2014年8月26日
田辺三菱株式会社湯島ビル(東京都・東京)
・笹子 敬洋 :
代謝の研究から見た腎臓領域との接点

東京大学医学部附属病院先端医療シーズ
開発フォーラム2015 医療イノベーション実
現化の潮流
2015年1月22日
東京大学(東京都・東京)
・笹子 敬洋, 榎奥 健一郎, 窪田 直人, 小池
和彦, 門脇 孝, 植木 浩二郎 :
インスリン抵抗性と脂肪性肝炎の病態進展
における小胞体ストレス応答の役割 - ヒト
肝生検検体を用いた検討

第8回「システム疾患生命科学による先端
医療技術開発」シンポジウム
2015年2月27日
東京大学(東京都・東京)
・笹子 敬洋, 榎奥 健一郎, 窪田 直人, 小
池 和彦, 門脇 孝, 植木 浩二郎 :
インスリン抵抗性と非アルコール性脂肪性
肝炎の病態進展における小胞体ストレス応
答の役割 - ヒト肝生検検体を用いた検討

第112回日本内科学会総会・講演会
2015年4月12日
みやこめっせ(京都府・京都市)
・笹子 敬洋, 奥新 和也, 榎奥 健一郎, 堤 武
也, 建石 良介, 窪田 直人, 小池 和彦, 門
脇 孝, 植木 浩二郎 :
インスリン抵抗性と脂肪性肝炎の病態進展
における小胞体ストレス応答の役割 - ヒト
肝生検検体を用いた検討

第2回肝臓と糖尿病・代謝研究会
2015年5月23日
シーモールパレス(山口県・下関市)
・笹子 敬洋, 奥新 和也, 榎奥 健一郎, 堤 武
也, 建石 良介, 窪田 直人, 小池 和彦, 門
脇 孝, 植木 浩二郎 :
インスリン抵抗性と脂肪性肝炎の病態進展
における小胞体ストレス応答の役割 - ヒト
肝生検検体を用いた検討

第27回高遠・分子細胞生物学シンポジウ
ム in 比叡山
2015年8月26日
延暦寺会館(滋賀県・大津市)
・笹子 敬洋, 門脇 孝, 植木 浩二郎 :
肝臓におけるSdf2l1/XBP-1s経路が摂食に伴
う小胞体ストレスと糖脂質代謝に及ぼす作

用

第36回日本肥満学会
2015年10月2日
名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)
・笹子 敬洋, 榎奥 健一郎, 窪田 直人, 小池
和彦, 門脇 孝, 植木 浩二郎 :
インスリン抵抗性と脂肪性肝炎の進展にお
ける小胞体ストレス応答の役割 - ヒト肝生
検検体での検討

第38回日本分子生物学会年会、第88回日
本生化学会大会
2015年12月3-4日
神戸ポートアイランド(兵庫県・神戸市)
・笹子 敬洋, 榎奥 健一郎, 窪田 直人, 小池
和彦, 門脇 孝, 植木 浩二郎 :
肝臓におけるSdf2l1/XBP-1s経路が摂食に伴
う小胞体ストレスと糖脂質代謝に及ぼす作
用

東京大学医学部附属病院先端医療シーズ
開発フォーラム2016 アカデミアからの挑戦
2016年2月2日
東京大学(東京都・東京)
・笹子 敬洋, 榎奥 健一郎, 小池 和彦, 門脇
孝, 植木 浩二郎 :
インスリン抵抗性と脂肪性肝炎の病態進展
における小胞体ストレス応答の役割 - ヒト
肝生検検体を用いた検討

第9回「システム疾患生命科学による先端
医療技術開発」シンポジウム
2016年2月12日
東京大学(東京都・東京)
・笹子 敬洋, 榎奥 健一郎, 窪田 直人, 小
池 和彦, 門脇 孝, 植木 浩二郎 :
インスリン抵抗性と非アルコール性脂肪性
肝炎の病態進展における小胞体ストレス応
答の役割 - ヒト肝生検検体を用いた検討

2016 Beijing Symposium on Obesity and
Diabetes
2016年4月9日
北京・精華大学(中国)
シンポジウム
・Takayoshi Sasako :
Sdf2l1/XBP-1s axis controls glucose and
lipid homeostasis through regulation of
physiologic endoplasmic reticulum stress
induced by feeding in the liver.

第10回 Diabetes Leading-edge
Conference
2016年8月6日
オークラフロンティアホテルつくば(茨城
県・つくば市)
・笹子 敬洋 :
肝臓におけるSdf2l1/XBP-1s経路が摂食に伴
う小胞体ストレスと糖脂質代謝に及ぼす作

用

第 37 回日本肥満学会
2016 年 10 月 7 日
東京ファッションタウンビル(東京都・東京)
・笹子 敬洋, 榎奥 健一郎, 窪田 直人, 小池
和彦, 門脇 孝, 植木 浩二郎:
小胞体ストレスに対する応答不全が糖尿病
合併脂肪性肝炎の進展において果たす役割

第 10 回「システム疾患生命科学による先
端医療技術開発」シンポジウム
2017 年 3 月 11 日
東京大学(東京都・東京)
・笹子 敬洋, 榎奥 健一郎, 窪田 直人, 小
池 和彦, 門脇 孝, 植木 浩二郎:
糖尿病合併非アルコール性脂肪性肝炎の進
展を予測する小胞体ストレス応答関連新規
バイオマーカーの探索

〔図書〕(計 3 件)

笹子 敬洋, 門脇 孝: 高血糖は O-型糖鎖修
飾を介して CaMKII を活性化し不整脈を引
き起こす
DIABETES UPDATE 3, 74-75, 2014.4.

笹子 敬洋, 植木 浩二郎: 肝臓におけるイ
ンスリン抵抗性と NASH の分子機構
医学のあゆみ 251, 535-538, 2014.11.

笹子 敬洋, 植木 浩二郎: メタボリックシ
ンドロームとロコモティブシンドローム
THE BONE 29, 23-27, 2015.3.

〔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

<http://researchmap.jp/sasakotaka/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

笹子 敬洋 (SASAKO, Takayoshi)
東京大学・医学部附属病院・特任研究員
研究者番号: 20550429

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし