

Banyu Foundation Research Grant 2011—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所属	東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科 分子創薬・代謝制御科学
氏名	岡崎啓明
研究テーマ	分子生物学及びゲノム解析の統合的研究戦略による糖尿病性脂質異常症の分子機構の解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

研究目的 高中性脂肪(TG)・低HDL-C血症は、糖尿病における特徴的な脂質異常症であるだけでなく、心血管イベント抑制のための重要な介入ポイントである。しかし、高TG・低HDL-C血症の分子機構は実は明らかではない(図1)。従来、①脂肪や筋肉のリポ蛋白リパーゼ(LPL)抑制によるVLDL異化・HDL産生の抑制、②脂肪細胞のTG水解酵素(ホルモン感受性リパーゼ(HSL)など)を介した脂肪分解の促進とそれによる遊離脂肪酸(FFA)の肝臓への供給増加によるVLDL産生増加、の2つのメカニズムが重要とされてきた。しかし、申請者はこれらでは説明できない高TG・低HDL-C血症を示す動物モデルを見出した。また近年のゲノム研究の進歩から、脂質異常症に関連する新規遺伝子群が多数同定されている。本研究では、遺伝子改変マウスを用いた*in vivo*研究と、ゲノムワイド関連解析(GWAS)を始めとするゲノム研究の統合アプローチにより、糖尿病性脂質異常症の病態解明を目指す。

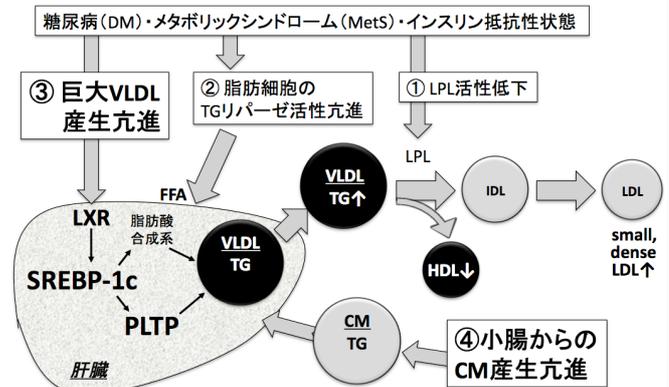


図1: DM/MetSにおける高TG・低HDL-C・高small, dense LDL血症の分子メカニズム

研究手法と成果 ① どの組織のLPLがHDLの産生に重要であるかは実は明らかでない。肝臓特異的LPL欠損マウス(Alb-Cre;LPL^{f/f} (L-Lpl^f))を用いた検討から、意外にも肝臓LPLがHDL産生に重要であることを発見した(図2;投稿準備中)。② HSL欠損マウスの解析から、HSLは意外な事にVLDLでなくカイルミクロン蓄積を介して高TG血症に寄与していることを発見した。③ 肝臓はインスリン作用を受けSREBP-1c活性化を介して巨大VLDLを産生する(図1)(Okazaki H et al. *J Biol Chem* 2010)。近年のゲノム研究から動脈硬化惹起性高TG血症関連遺伝子として同定されたapoA5に着目し、apoA5欠損による高TG血症はSREBP-1c欠損によりほぼ完全にrescueされることを発見、動脈硬化惹起性高TG血症制御における肝臓の巨大VLDL産生の重要性を明らかにした(図3;投稿準備中)。①-③の予想外なオリジナリティの高い発見とそのメカニズムの解明から、高TG血症治療の新たな治療標的の同定が期待される。さらに、④著しい高TG血症症例のリシーケンス、糖尿病性脂質異常症を標的としたGWASから、疾患感受性遺伝子同定を目指した研究を進めている。研究体制は十分整備され、症例解析からは原因不明のapoCII低下症を同定し報告(Takase S et al. *J Atheroscler Thromb* 2013)、さらにホールゲノム解析を進めている。

分子生物学的研究、ゲノム解析の両面から、糖尿病性脂質異常症の病態解明を目指して、着実に研究を進めている。

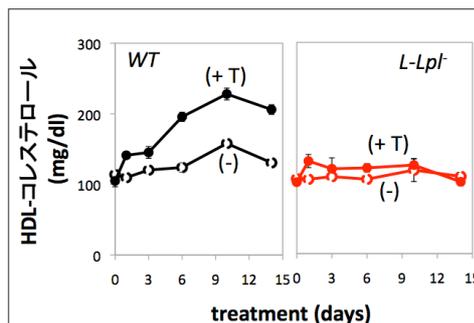


図2. 肝臓LPLは核内受容体LXRアゴニスト(T0901317 (T))によるHDL-C産生に必須である。

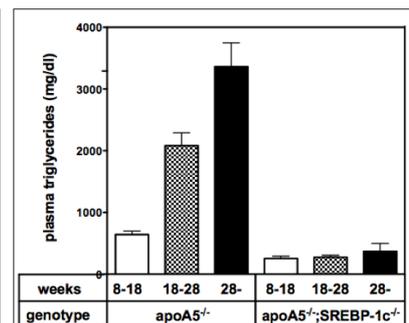


図3.apoA5欠損の加齢性高TG血症は、SREBP-1c欠損によりrescueされる。

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2013年7月18日	第45回日本動脈硬化学会総会・学術集会：岡崎啓明「動脈硬化惹起性脂質異常症治療の現在と未来」ランチョンセミナー8(招待講演)
2	2013年5月18日	第56回日本糖尿病学会年次学術集会：岡崎佐智子、高梨幹生、清水崇紘、池洲諒、平美乃、高瀬暁、関谷元博、五十嵐正樹、雨宮三千代、久保田みどり、升田紫、泉田欣彦、飯塚陽子、矢作直也、大橋健、大須賀淳一、石橋俊、岡崎啓明、門脇孝「コレステロールエステル蓄積型脂肪肝におけるホルモン感受性リパーゼ過剰発現は肝炎を来す」
3	2013年5月16日	第56回日本糖尿病学会年次学術集会：高梨幹生、高瀬暁、平美乃、岡崎佐智子、塩之入太、関谷元博、五十嵐正樹、泉田欣彦、久保田みどり、升田紫、飯塚陽子、矢作直也、大橋健、大須賀淳一、石橋俊、岡崎啓明、門脇孝「インスリン欠乏時の高中性脂肪血症におけるホルモン感受性リパーゼの役割」
4	2013年5月16日	第56回日本糖尿病学会年次学術集会：高瀬暁、大須賀淳一、藤田逸人、原一雄、関谷元博、五十嵐正樹、高梨幹生、武内謙憲、泉田欣彦、太田啓介、熊谷真義、西真貴子、久保田みどり、升田紫、平美乃、岡崎佐智子、飯塚陽子、矢作直也、大橋健、吉田博、柳井秀勝、多田紀夫、後藤田貴也、石橋俊、岡崎啓明、門脇孝「Apolipoprotein C-II deficiency with no rare variant in the APOC2 gene.」
5	2012年11月9日	2012 International Conference on Diabetes and Metabolism: <u>Hiroaki Okazaki</u> "Diabetic Dyslipidemia - Statins and Beyond Statins" (Invited Talk)
6	2012年5月19日	第55回日本糖尿病学会年次学術集会：岡崎啓明「糖尿病における脂質異常症の発症機序」シンポジウム18(糖尿病と動脈硬化・高血圧：研究と臨床)(招待講演)
7	2011年9月23日	第32回日本肥満学会：岡崎啓明「ゲノムワイドな網羅的スクリーニングによる新規中性脂質水解酵素群の同定とその病態生理学的意義」シンポジウム2(脂肪細胞生物学の最前線)(招待講演)
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	(投稿準備中)	SREBP-1c-mediated large VLDL production plays an essential role in massive hyperlipidemia in apoA5 deficient mice. <i>J Biol Chem</i> (予定)
2	(投稿準備中)	Liver lipoprotein lipase plays an important role in lipolysis-coupled HDL generation. <i>J Biol Chem</i> (予定)