

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	熊本大学医学部附属病院 代謝・内分泌内科 医員
氏 名	川崎 修二
研究テーマ	肥満による脂肪組織肥大化における TNF α converting enzyme (TACE)の役割および活性制御

- ・ 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】

成熟 TNF α の分泌に不可欠なメタロプロテアーゼである TACE は、肥満における慢性炎症やインスリン抵抗性の惹起に重要であると予想されるが、肥満・糖尿病状態における組織の TACE 活性やその制御機構については不詳な点が多い。また、肥満における脂肪組織肥大化に関するメタロプロテアーゼは同定されていない。その一方で、TACE による EGF ligand の切断・放出が、EGFR シグナルを介して腫瘍の増大や高血圧による腎線維化に関与することが報告されている。

本研究では、肥満における脂肪組織肥大化に TACE を介した増殖シグナルが関与するという仮説を立て、肥満・糖尿病状態における TACE の発現・活性について、その制御機構や局在などについて検討を進めるとともに、肥満の脂肪組織における TACE の生理学的意義を解析する。

【研究手法】

1) 肥満・糖尿病モデル KK-Ay マウス(Ay)を自由摂食群とカロリー制限(CR)群に分け、対照モデルの KK マウス(KK)と比較し、肝、骨格筋、脂肪組織における TACE(別名 ADAM17)を含む様々なメタロプロテアーゼ(ADAM9, 10, 12, 17, MMP9)の発現、TACE 活性、ストレスキナーゼのリン酸化などについて検討した。2) C57BL/6 マウス(B6)を高脂肪・高シヨ糖食(HF/HS)給仕により肥満・糖尿病状態とし、1)と同様の検討を行った。3) KK に TNF α を投与し、TACE への影響を検討した。4) 3T3-L1 脂肪細胞を TNF α 、LPS、PKC 活性化剤 PMA で刺激して TACE への影響を検討、さらに、JNK 阻害剤 SP600125 (SP)、p38 MAPK 阻害剤 SB203580 (SB)、PKC 阻害剤 Gö6983 (Gö)の効果を検討した。5) Ay に SP を腹腔内投与し、TACE への影響を検討した。

【結果】

A) mRNA 発現を検討したメタロプロテアーゼのうち、肥満・糖尿病状態により発現が上昇、かつ CR により減少するのは、脂肪組織の ADAM10, TACE であり、TACE のほうがより変化が顕著であった。B) 肥満・糖尿病状態により、TACE の mRNA 発現は脂肪組織で最も増加、次いで肝で上昇、骨格筋では不変であった。TACE の蛋白発現および活性については、脂肪組織でのみ増加を認めた。CR は、脂肪組織でのみ TACE 発現増強および活性化に対する抑制効果を示した。C) Ay における脂肪組織の免疫染色では、浸潤マクロファージおよび脂肪細胞の両方で TACE 発現上昇を認め、これは CR にて抑制された。D) 肥満・糖尿病状態および TNF α 投与は、脂肪組織における TACE 発現・活性を誘導し、JNK および p38MAPK のリン酸化を惹起したが、ERK のリン酸化には変化がなかった。Ay に SP を腹腔内投与すると、TACE mature form がほぼ完全に消失、活性も抑制された。TNF α 、LPS、PMA 刺激にて 3T3-L1 脂肪細胞の TACE 発現が上昇し、SP または Gö にて抑制された。

【考察】

本研究では、脂肪組織は TACE 活性が誘導されやすい組織であり、肥大化した脂肪組織の慢性炎症における TACE の重要性を示したが、脂肪組織の肥大化自体を TACE が誘導するかは未検討である。TACE を含めた様々なメタロプロテアーゼの酵素活性、増殖因子分泌との関与を検討することで、肥満・糖尿病の発症・進展における基盤病態にさらなる知見をもたらすと考える。

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <発表実績/予定一覧>

所 属	熊本大学医学部附属病院 代謝・内分泌内科 医員
氏 名	川崎 修二

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 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。 掲載年次順(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。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Fukuda K, Matsumura T, Senokuchi T, Ishii N, Kinoshita H, Yamada S, Murakami S, Nakao S, Motoshima H, Kondo T, Kukidome D, <u>Kawasaki S</u> , Kawada T, Nishikawa T, Araki E. Statins meditate anti-atherosclerotic action in smooth muscle cells by peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation. Biochem Biophys Res Commun. 457(1): 23-30, 2015. 査読有
2	Miyagawa K, Kondo T, Goto R, Matsuyama R, Ono K, Kitano S, <u>Kawasaki S</u> , Igata M, Kawashima J, Matsumura T, Motoshima H, Araki E. Effects of combination therapy with vildagliptin and valsartan in a mouse model of type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 12: 160, 2013. 査読有

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	2015年5月23日	第58回日本糖尿病学会年次学術集会、 <u>川崎修二</u> 、本島寛之、大津可絵、木下博之、石井規夫、井形元維、久木留大介、河島淳司、下田誠也、荒木栄一、持効型インスリンの適正な投与量調整間隔の検討ー持効型インスリン増量から空腹時血糖が平衡に達するまでの経時的変化ー
2	2015年5月23日	第2回肝臓と糖尿病・代謝研究会、高木優樹、本島寛之、井形元維、花谷聡子、 <u>川崎修二</u> 、河島淳司、近藤龍也、岸川秀樹、荒木栄一、肥満マウスの肝における既知の老化マーカーの検討ー既知の老化マーカーは機能しない？ー
3	2015年5月21日	第58回日本糖尿病学会年次学術集会、花谷聡子、本島寛之、井形元維、 <u>川崎修二</u> 、高木優樹、河島淳司、近藤龍也、岸川秀樹、荒木栄一、短鎖脂肪酸の経口摂取はAMPキナーゼ非依存性に内臓脂肪の褐色化(Browning)を誘導する
4	2014年9月6日	第64回日本体質医学会総会、花谷聡子、本島寛之、井形元維、 <u>川崎修二</u> 、高木優樹、河島淳司、近藤龍也、荒木栄一、酢酸の経口摂取によるエネルギー代謝への影響と機序の解析
5	2014年5月22日	第57回日本糖尿病学会年次学術集会、花谷聡子、本島寛之、井形元維、 <u>川崎修二</u> 、高木優樹、河島淳司、近藤龍也、岸川秀樹、荒木栄一、酢酸経口摂取による内臓脂肪組織でのlipolysis促進作用の検討
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
	該当なし	