

研究助成 2016—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	横浜市立大学大学院 分子内分泌・糖尿病内科学
氏 名	富樫 優
研究テーマ	インスリン/IGF-1 受容体阻害薬による多臓器代謝障害モデルを用いた組織回復機構の解明

- ・ 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)

【目的】

インスリン抵抗性が惹起される肥満や2型糖尿病において、膵β細胞の代償性肥大、脂肪肝、脂肪組織の萎縮および肥大が認められるが、これらがどのような機序で正常状態に回復するかは不明である。我々は、インスリン受容体(IR)およびIGF-1受容体(IGF1R)の双方を阻害するOSI-906の投与が急速かつ可逆的に膵β細胞、脂肪組織、肝臓の組織学変化を惹起し、休薬後に正常に回復することを見出した。本研究では、このモデルを用いて、インスリン抵抗性解除後の膵β細胞、肝臓、および脂肪組織の回復の機序を明らかにし、各組織を正常状態へ誘導することによる治療法創出を目指す。

【方法】

<1> 膵β細胞量の可逆的調節機構の解析

OSI-906投与および休止による膵β細胞量の経時的変化および制御因子を解析する。

<2> 萎縮した脂肪組織の再生機構の検討

IRおよびIGF1R阻害下での白色脂肪組織の量および機能の変化を解析する。

<3> 脂肪肝の改善機構の解析

インスリン抵抗性状態に伴う脂肪肝における、肝臓および他臓器、特に脂肪組織へのインスリンおよびIGF-1刺激によるインスリンシグナル分子の経時的変化と、脂肪肝の組織学的ならびに生化学的变化との相関を解析する。

【結果】

<1> 膵β細胞量の可逆的調節機構の解析

OSI-906投与7日、休薬後7日の、マウス膵島および肝臓を単離し遺伝子発現解析を行った。高脂肪食負荷で認められるような、CyclinD2などの発現上昇は認めず、CyclinB1などのM期制御分子群や、p21、小胞体ストレス分子群の発現上昇を認めた。肝臓においては、SerpinB1の発現上昇を認めた。これらの膵島、肝臓における遺伝子発現変化は、休薬後7日に投与前の状態に回復した。

<2> 萎縮した脂肪組織の再生機構の検討

OSI-906投与7日、休薬後7日において、マウス脂肪組織の解析を行った。OSI-906の7日間の投与により、内臓脂肪、皮下脂肪共に白色脂肪の有意な萎縮を認めたが、褐色脂肪重量に変化は認めなかった。休薬後7日で、内臓脂肪、皮下脂肪共に、脂肪重量は正常まで回復した。OSI-906の7日間の投与により、内臓脂肪でlipolysis関連分子、脂肪酸合成酵素の一過性の発現上昇を認めたが、マクロファージマーカーや炎症性サイトカイン、脂肪酸のトランスポーター、脂肪前駆細胞のマーカー等の発現は変化を認めなかった。OSI-906の休薬により、lipolysisおよび脂肪酸合成酵素の発現は正常に回復した。これより、脂肪萎縮の分子機序として、炎症を介さないlipolysisの亢進が示唆された。

<3> 脂肪肝の改善機構の解析

OSI-906の7日間の投与により、肝臓での中性脂肪およびグリコーゲンは一過性に増加し、休薬後に減少した。OSI-906によりPEPCKおよびG6Paseの発現上昇、Gck、HK2の発現低下を認め、脂肪酸合成関連酵素の発現は有意な変化は少なく、脂肪酸トランスポーターであるCD36の発現上昇を認めた。これらの発現変化は休薬後に回復した。以上の結果より、OSI-906による脂肪肝発症は、既知の炎症や線維化を介した進行とは異なる機序で発症し、CD36を介した脂肪酸の肝臓への流入が主な機序であると想定された。このCD36の発現制御が、新たな脂肪肝改善の標的分子となることも想定された。

【考察】

IRおよびIGF1Rの全身阻害による膵β細胞増殖、脂肪肝、内臓脂肪萎縮は、各臓器に対するIRやIGF1Rのシグナルだけではなく、臓器連関を介して生じていることが考えられた。

様式 4-2②

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	2018年5月26日	第61回日本糖尿病学会年次学術集会、 富樫 優 、白川 純、木村 鮎子、平野 久、寺内 康夫、膵部分切除マウスの膵島におけるリン酸化プロテオミクス解析
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		