

**研究助成 2017 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

<b>所 属</b>	金沢大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学分野
<b>氏 名</b>	高山 浩昭
<b>研究テーマ</b>	褐色脂肪局所で発現するセレノプロテイン P による熱産生制御

- ・ 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）

**【背景と目的】** 我々はこれまでに、2 型糖尿病で発現が上昇するヘパトカインとしてセレノプロテイン P (SeP) を同定し (Cell Metab 2010)、過剰な SeP が抗酸化能を介して運動療法の効果発現を阻害することを報告した (Nat Med 2017)。近年、2 型糖尿病患者では褐色脂肪 (BAT) の活性低下が全身病態の悪化に寄与することが想定されているが、糖尿病が BAT 活性を障害する機序は不明であった。今回我々は、抗酸化能を有するヘパトカインである SeP の BAT でのノルアドレナリン (NA) 応答性ならびに熱産生に対する作用を検討した。

**【方法と結果】** (1) 全身 SeP 欠損マウスは寒冷刺激後の低体温抵抗性ならびに血糖低下を呈した。この表現型は抗酸化剤の前投与により消失した。(2) 全身 SeP 欠損マウスの BAT では寒冷負荷時に酸化ストレスマーカーが上昇し、活性型とされるスルフェニル化 UCP1 の蓄積を認めた。(3) 初代培養褐色脂肪細胞では、NA 誘導性にミトコンドリア ROS が増大し、細胞温度を上昇させた。SeP 前処置はこれを解除した。(4) 培養褐色脂肪細胞への SeP 投与は GPX4 発現を亢進させた。GPX4 ノックダウンは SeP による NA 誘導性 ROS 産生抑制ならびに熱産生障害を解除した。(5) FDG-PET 検査にて高い BAT 活性を認めた健康成人男性 43 名では、BAT 活性と血中 SeP 濃度が負に相関した。(6) BAT 特異的 SeP 欠損マウスは低体温抵抗性を示す一方、肝特異的 SeP 欠損マウスでは示さなかった。加えて、SeP 発現を欠損した培養褐色脂肪細胞では、NA 誘導性ミトコンドリア ROS 産生ならびに細胞温度上昇が有意に亢進した。これらの結果は、BAT 局所での SeP 発現が熱産生に重要な役割を果たしていることを示唆する。

**【結論】** 本研究は、BAT 局所で発現する SeP が NA 誘導性のミトコンドリア ROS 産生を抑制することで褐色脂肪細胞での熱産生を障害することを明らかにした (図 2)。SeP 作用抑制薬は褐色脂肪を活性化させることで肥満や高血糖を改善する新たな治療薬となる可能性がある。

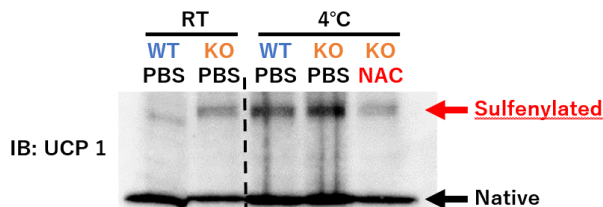


図 1. スルフェニル化 UCP1 の検出

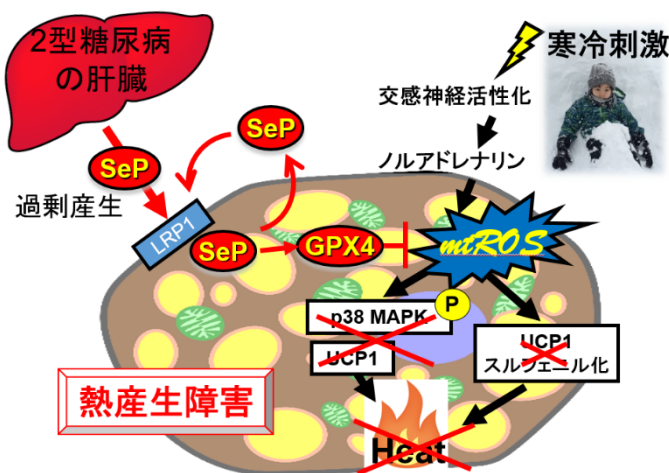


図 2. BAT 活性を制御する局所セレンリサイクリングモデル

**研究助成 2017 – 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	金沢大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学分野
氏	名	高山 浩昭

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 国内外雑誌を問わない。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>	
1	<p>Mohri K, Misu H, <b><u>Takayama H</u></b>, Ishii KA1, Kikuchi A, Lan F, Enyama Y, Takeshita Y, Saito Y Kaneko S, Takamura T.</p> <p>Circulating Concentrations of Insulin Resistance-Associated Hepatokines, Selenoprotein P and Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2, during an Oral Glucose Tolerance Test in Humans.  <b>Biological and Pharmaceutical Bulletin</b>, 1;42(3):373-378. (2019) 査読有り</p>
2	<p>Oo SM, Misu H, Saito Y, Tanaka M, Kato S, Kita Y, <b><u>Takayama H</u></b>, Takeshita Y, Kanamori T, Nagano T, Nakagen M, Urabe T, Matsuyama N, Kaneko S, Takamura T.</p> <p>Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population.  <b>Scientific reports</b>, 13;8(1):16727 (2018) 査読有り</p>
3	<p>Saito Y, Misu H, <b><u>Takayama H</u></b>, Takashima SI, Usui S, Takamura M, Kaneko S, Takamura T, Noguchi N.</p> <p>Comparison of Human Selenoprotein P Determinants in Serum between Our Original Methods and Commercially Available Kits.  <b>Biological and Pharmaceutical Bulletin</b>, 41(5):828-832. (2018) 査読有り</p>
4	<p>Sargeant JA, Aithal GP, Takamura T, Misu H, <b><u>Takayama H</u></b>, Douglas JA, Turner MC, Stensel DJ, Nimmo MA, Webb DR, Yates T, King JA.</p> <p>The influence of adiposity and acute exercise on circulating hepatokines in normal-weight and overweight/obese men.  <b>Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism</b>, 43(5):482-490. (2018) 査読有り</p>

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019.5.25	第 62 回 日本糖尿病学会年次学術集会 ◎ <u>高山 浩昭</u> 、Swe Mar Oo、御簾 博文、齊藤 昌之、松下 真美、石井 清朗、篁 俊成 “抗酸化ヘパトカインセレンوپロテイン P はノルアドレナリン誘導性ミトコンドリア ROS の抑制を介して褐色脂肪細胞熱産生を障害する”
2	2019.5.11	第 92 回 日本内分泌学会学術総会 ◎ <u>高山 浩昭</u> 、Swe Mar Oo、御簾 博文、齊藤 昌之、松下 真美、石井 清朗、篁 俊成 “抗酸化ヘパトカインセレンوپロテイン P によるミトコンドリア ROS 抑制を介した褐色脂肪細胞熱産生障害”
3	2019.2.13	Keystone Symposia Obesity and Adipose Tissue Biology ◎ <u>Hiroaki Takayama</u> , Swe Mar Oo, Hirofumi Misu, Kiyo-aki Ishii, Toshinari Takamura “Anti-oxidative hepatokine selenoprotein P impairs brown fat thermogenesis by suppressing mitochondrial ROS”
4	2018.10.8	第 39 回日本肥満学会 ◎ <u>高山 浩昭</u> 、Swe Mar Oo、御簾 博文、齊藤 昌之、松下 真美、石井 清朗、篁 俊成 “抗酸化ヘパトカインセレンوپロテイン P によるカテコラミン抵抗性を介した褐色脂肪細胞熱産生障害”
5	2018.5.24	第 61 回 日本糖尿病学会年次学術集会 ◎ <u>高山 浩昭</u> 、Swe Mar Oo、御簾 博文、石井 清朗、篁 俊成 “ヘパトカイン Selenoprotein P によるカテコラミン抵抗性を介した褐色脂肪細胞熱産生障害”
6	2018.4.27	第 91 回 日本内分泌学会学術総会 ◎Swe Mar Oo、 <u>高山 浩昭</u> 、御簾 博文、石井 清朗、篁 俊成 “Hepatokine selenoprotein P suppresses brown adipocyte thermogenesis by impairing adrenaline signalling”
7	2019.9.20	第 92 回日本生化学会 ◎ <u>高山 浩昭</u> 、御簾 博文、斎藤 芳郎、篁 俊成 シンポジウム 3S15m「革新的治療法を生み出すセレンوپロテイン研究」
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		