

研究助成 2018 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	同志社大学 生命医科学部 医生命システム学科
氏 名	三田 雄一郎
研 究 テーマ	肝臓由来ペプチド LEAP2 による糖尿病治療の開発

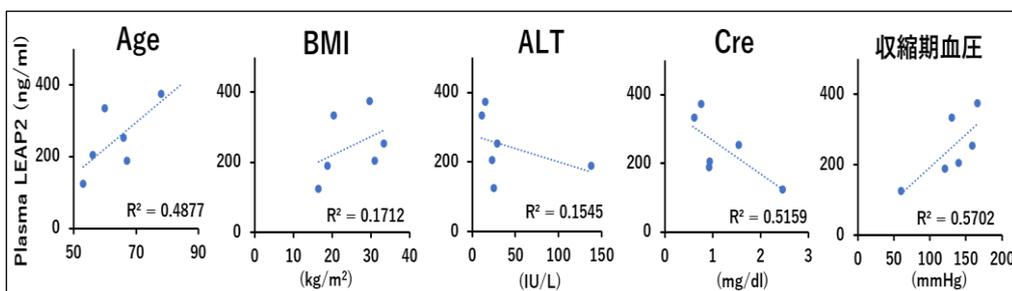
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

【研究目的】胃で産生されるペプチドである Ghrelin は視床下部や下垂体に存在する Ghrelin 受容体である GHSR を介して摂食亢進、血糖値調整など様々な生理現象を調整している。糖尿病患者では Ghrelin の減少や Ghrelin に対して抵抗性を有することが報告されており、疾患との関連が注目されている。近年、GHSR 活性を抑制することで Ghrelin の機能を阻害する因子として肝臓で合成されるペプチドである LEAP2 が同定された。そこで、糖尿病進展に LEAP2 が与える影響の解析を行った。

【研究手法】宮崎大学附属病院内分泌代謝内科を受診された糖尿病患者及び非糖尿病健常人ボランティアのなかで、空腹時、満腹時に採血が可能な方にインフォームドコンセントを行い同意が得られた患者の血液を採取し、ELASA 法を用いて血中 LEAP2 濃度を測定し、血糖値をはじめとした生化学データとの相関を調べた。次に、高脂肪食（HFD）誘導性 2 型糖尿病モデルマウスの血糖値と肝臓における LEAP2 の発現量を調べ、糖尿病発症初期との関連を検討した。最後に、胃・肝臓の初代培養細胞や HepG2 細胞を用いて Ghrelin と LEAP2 がお互いの発現に与える影響を調べた。

【研究成果】糖尿病患者の血中 LEAP2 は健常人に比べ低い値を示した。血中 LEAP2 濃度と血液検査のデータを比較したところ、図にあるように LEAP2 濃度は年齢・BMI・収縮期血圧と正の相関を示し、ALT、Cre とは負の相関を示し、糖尿病進行による肝機能・腎機能の低下が LEAP2 濃度に影響を及ぼす可能性を示唆するデータが得られた。糖尿病初期病態と LEAP2 との関連を調べるために HFD によって糖尿病モデルマウスを作成した。

HFD 誘導性糖尿病モデルマウスでは血糖値の増加が見られたが、LEAP2 が統計的に有意な増加を示した摂食開始後



4 週でのみ血糖値の増加が抑えられており、LEAP2 の増加が糖尿病治療に有効である可能性が高い。

最後に LEAP2 の発現メカニズムを調べた。肝臓由来細胞に Ghrelin で刺激すると、LEAP2 が減少した。それに加え、LEAP2 を胃の初代培養細胞に添加することによって Ghrelin 分泌の増加が認められた。このことから、Ghrelin と LEAP2 は強調して Ghrelin の活性調性を行っていると考えられる。

このデータは LEAP2 が糖尿病進行に関連することを示すデータであり、新たな治療標的になると考えられる。

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	2020年 10月6-7日	第73回日本酸化ストレス学会 <u>三田雄一郎</u> 、斎藤芳郎、小槻悠介、譚仕強、野口範子 過酸化水素はATPの減少を介してSelenoprotein Pの発現量を抑制する
2	2019年 12月3-6日	第42回日本分子生物学会年会 坂口理沙子、 <u>三田雄一郎</u> 、曾谷奏、斎藤芳郎、野口範子 過剰Selenoprotein PのC2C12筋管細胞におけるインスリン抵抗性増加メカニズムの解明
3	2019年 11月2-3日	第40回日本肥満学会 第37回日本肥満症治療学会学術集会 十枝内厚次、岡田只士、Waise TM Zaved、 <u>三田雄一郎</u> 、迫田秀之、中里雅光 グレリンのエネルギー代謝調節における迷走神経求心路の役割
4	2019年 10月29-30日	メタルバイオサイエンス研究会 2019 斎藤芳郎、 <u>三田雄一郎</u> 、堤良平 血漿セレンプロテインPによるセレン運搬機構の解析—細胞・組織移行性の違いについて
5	2019年 9月18-20日	第92回日本生化学会大会 <u>三田雄一郎</u> 、斎藤芳郎、小槻悠介、横大路将、白川静乃、野口範子 糖尿病関連蛋白質 selenoprotein P は新電子性物質によって減少する
6	2019年 8月10-12日	Free Radical Summer School 2019（招待講演） <u>三田雄一郎</u> Selenoprotein P を標的とした糖尿病治療
7	2019年 8月3日	GUTS FORUM 2019（招待講演） <u>三田雄一郎</u> 、Nurul Islam MD、谷田亮太、迫田秀之、中里雅光 Liver expressed antimicrobial peptide 2 antagonizes the effects of ghrelin in rats
8	2019年 7月20-21日	第5回日本セレン研究会 <u>三田雄一郎</u> 、斎藤芳郎、中山華穂、曾谷奏、坂口理沙子、野口範子 Selenoprotein P が引き起こすインスリン抵抗性はセレン運搬能だけでは説明できない。
9	2019年 6月27-28日	第72回日本酸化ストレス学会学術集会（学術奨励賞 受賞） <u>三田雄一郎</u> 、斎藤芳郎、内田理沙、安原小百合、横大路将、野口範子 Selenoprotein P の翻訳を抑制する新規 noncoding RNA の同定と機能解析
10	2019年 6月27-28日	第72回日本酸化ストレス学会学術集会 小槻悠介、 <u>三田雄一郎</u> 、野口 範子、斎藤 芳郎 Selenoprotein P の発現に対する親電子性物質の効果
11	2019年 6月27-28日	第72回日本酸化ストレス学会学術集会 北林奈々子、中尾昌平、 <u>三田雄一郎</u> 、野口範子、斎藤芳郎 Selenoprotein P 発現を低下した膵臓β細胞モデル MIN6 の機能障害メカニズムに関する研究

3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2020年 11月6-7日	生命金属に関する合同年会（conmetal2020） 3演題
2	2020年 12月2-4日	第43回 日本分子生物学会年会 2演題
3	現在投稿中	Nucleic acid recerch