

第 8 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成） <概要>

所 属	横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学
氏 名	奥山 朋子
研究テーマ	細胞外マトリックスタンパクを介したインスリン感受性制御機構の解明

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

【研究目的】

細胞外マトリックスは全身の様々な臓器に発現しているが、糖代謝制御への関与は不明である。Fibulin-5 (Fbln5) は細胞外マトリックスにおける弾性線維形成に必須の分泌タンパクであるが、我々は臍島におけるグルコキナーゼの標的分子として Fbln5 を同定した (okuyama. et al., Sci Rep.2017)。Fbln5 欠損マウスはインスリン感受性の亢進や肥満の抑制、高脂肪食負荷による脂肪肝や脂肪細胞肥大化の抑制、寒冷刺激への易感受性など、種々の代謝表現型の変化を示したことから、Fbln5 や弾性線維を介した代謝制御機構について検討した。

【研究手法】

以下の研究手法により Fbln5 によるインスリン感受性、エネルギー代謝制御機構について検討した。

- < 1 > Fbln5 欠損マウスの肝のマイクロアレイ解析
- < 2 > 組織特異的 Fbln5 欠損マウスの樹立による各臓器における Fbln5 の代謝制御機構の解析
- < 3 > Fbln5 の皮膚を介した代謝制御およびエネルギー代謝の解析
- < 4 > Fbln5 の血管を介した代謝制御機構

【研究成果】

高脂肪食 Fbln5 欠損マウスの肝臓において、脂肪酸合成に関連する遺伝子の発現上昇、脂肪酸酸化に関連する遺伝子の発現低下を認め、網羅的遺伝子発現解析の結果、Fbln5 欠損により接着分子としての作用の低下に加え、脂質分解やミトコンドリア機能の亢進が示唆された。一方で、肝細胞特異的・脂肪細胞特異的 Fbln5 欠損マウスのインスリン感受性はコントロールマウスと同等であり、Fbln5 によるインスリン感受性制御は臓器連関あるいは組織周辺環境を介した作用であることが示唆された。血管内皮特異的 Fbln5 欠損マウスではインスリン感受性が亢進する可能性を見出しており、また Fbln5 欠損マウスではインスリンの組織移行性が亢進していたことから、Fbln5 による血管を介したインスリン感受性制御機構が想定された。一方で、Fbln5 欠損マウスにおける体重増加抑制や脂肪肝抑制の機構として、皮膚表現型を介したエネルギー代謝の変化の寄与を想定した。Fbln5 欠損マウスは寒冷刺激に対する易感受性および皮膚脂肪酸関連分子の発現変化、皮脂腺の萎縮などの表現型を示し、熱産生関連遺伝子発現の代償性亢進を認めた。表皮特異的 Fbln5 欠損マウスを樹立したが表皮における Fbln5 発現は変化せず、体重変化やインスリン感受性変化を呈さず、皮膚において真皮における発現が主と考えられた。通常食負荷下では Fbln5 欠損によるエネルギー消費量の変化は明らかでなかったが、野生型マウスに比較し活動量の顕著な低下を認めた。これらのことから、Fbln5 欠損による皮膚表現型を介した体表からの熱放散の亢進を含め、エネルギー代謝の変化が示唆された。以上の知見により、弾性線維関連蛋白 Fbln5 による全身のインスリン感受性およびエネルギー代謝の変化が同定され、皮膚や血管を介した新たな代謝制御機構の存在と、その連関の重要性が示された。今後メタボリックシンドロームや糖尿病治療において、新たな治療標的としても有用であると考えられる。

第 8 回万有医学奨励賞 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

所 属	横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学
氏 名	奥山 朋子

1. 論文発表実績

- 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。
- 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。
- 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 <論文 PDF 添付あり>

1	<u>Okuyama T</u> , Kyohara M, Terauchi Y, Shirakawa J. The Roles of the IGF Axis in the Regulation of the Metabolism: Interaction and Difference between Insulin Receptor Signaling and IGF-I Receptor Signaling. <i>Int J Mol Sci.</i> 22(13):6817, 2021.
2	<u>Okuyama T</u> , Shirakawa J, Nakamura T, Murase T, Miyashita D, Inoue R, Kyohara M, Togashi Y, Terauchi Y. Association of the plasma xanthine oxidoreductase activity with the metabolic parameters and vascular complications in patients with type 2 diabetes. <i>Sci Rep.</i> 11(1):3768, 2021.
3	<u>Okuyama T</u> , Shirakawa J, Tajima K, Ino Y, Vethe H, Togashi Y, Kyohara M, Inoue R, Miyashita D, Li J, Goto N, Ichikawa T, Yamasaki S, Ohnuma H, Takayanagi R, Kimura Y, Hirano H, Terauchi Y. Linagliptin Ameliorates Hepatic Steatosis via Non-Canonical Mechanisms in Mice Treated with a Dual Inhibitor of Insulin Receptor and IGF-1 Receptor. <i>Int J Mol Sci.</i> 21(21):E7815, 2020.
4	Shirakawa J, Tajima K, <u>Okuyama T</u> , Kyohara M, Togashi Y, De Jesus DF, Basile G, Kin T, Shapiro AMJ, Kulkarni RN, Terauchi Y. Luseogliflozin increases beta cell proliferation through humoral factors that activate an insulin receptor- and IGF-1 receptor-independent pathway. <i>Diabetologia.</i> 63(3):577-587, 2020.

② <論文 PDF 添付なし>

1	Li J, Inoue R, Togashi Y, <u>Okuyama T</u> , Satoh A, Kyohara M, Nishiyama K, Tsuno T, Miyashita D, Kin T, Shapiro AJM, Chew RSE, Teo AKK, Oyadomari S, Terauchi Y, Shirakawa J. Imeglimin ameliorates β -cell apoptosis by modulating the endoplasmic reticulum homeostasis pathway. <i>Diabetes.</i> 2021; in press.
2	Kyohara M, Shirakawa J, <u>Okuyama T</u> , Togashi Y, Inoue R, Li J, Miyashita D, Terauchi Y. Soluble EGFR, a hepatokine, and adiponectin, an adipokine, are biomarkers correlated with distinct aspects of insulin resistance in type 2 diabetes subjects. <i>Diabetol Metab Syndr.</i> 12:83, 2020.
3	

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。 ● アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 ● 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	2021.6	日本糖尿病学会年次学術集会, 奥山朋子, 白川純, 寺内康夫, 「細胞外マトリックスによる糖代謝制御機構の解明」
2	2021.5	日本内分泌学会総会, 奥山朋子, 白川純, 寺内康夫, 「細胞外弾性線維形成に関わる蛋白を介した糖代謝制御機構の解明」
3	2020.6	日本糖尿病学会年次学術集会「2 型糖尿病患者におけるキサンチン酸化還元酵素活性およびプリン体の解析」
4	2020.2	日本肥満動物学会年次集会, 奥山朋子, 白川純, 寺内康夫, 「細胞外マトリックス分子 Fibulin-5 による膵β細胞機能制御機構の解明」
3. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿中 under review	Tomoko Okuyama, Mayu Kyohara, Ryota Inoue, Takahiro Tsuno, Kuniyuki Nishiyama, Jinghe Li, Daisuke Miyashita, Yu Togashi, Yusuke Takano, Makiko Meguro-Horike, Shin-ichi Horike, Tatsuya Kin, A. M. James Shapiro, Hiromi Yanagisawa, Yasuo Terauchi, Jun Shirakawa, Matricellular protein Fibulin-5 regulates β -cell proliferation through autocrine/paracrine manner, Am J Physiol Endocrinol Metab
2	投稿予定	Cell Metabolism "Matricellular protein Fibulin-5 regulates systemic insulin sensitivity and energy homeostasis"
3		
4		