

[PRESS RELEASE]



No. KPUnews290004
2018年1月24日
神戸薬科大学
企画・広報課

脂肪細胞のインスリンシグナルを調節し、糖尿病・メタボリック症候群の発症を予防する新規分子の発見

日本人男性の約30%、女性の約20%は肥満に該当し、肥満はまさに国民病です。内臓脂肪の蓄積はインスリン抵抗性を引き起こし、糖尿病・メタボリック症候群の発症に繋がります。糖尿病・メタボリック症候群は脳卒中・心筋梗塞発症のリスクを数倍～10倍程度高めることが知られています。その一方で、過体重～軽度肥満の人は痩せている人や正常体重の人と比べて長生きするという報告もあり、この現象は「肥満パラドックス」と言われています。肥満パラドックスが本当に存在するかは議論のあるところですが、同じ肥満であっても糖尿病やメタボリック症候群を発症しない、いわゆる「健康な肥満」は存在し、「健康な肥満」の人は正常体重の健常人と同等の生命予後であることが報告されています。しかし、何が「不健康な肥満」と「健康な肥満」の差を作り出しているのかは、未だ解明されていません。肥満に伴って脂肪組織が病的に肥大すると、脂肪細胞におけるインスリン作用が減弱します。この脂肪細胞のインスリン作用不全が糖尿病・メタボリック症候群発症の引き金になると考えられていますが、その詳細なメカニズムは解明されていませんでした。

今回私達はFamily with sequence similarity 13, member A (Fam13a)という分子が正常の脂肪細胞におけるインスリン作用に重要な役割を果たしており、肥満時にはFam13aの発現が減少する結果、脂肪細胞のインスリン作用不全が起こり、糖尿病・メタボリック症候群が引き起こされることを発見しました。一方、脂肪細胞でFam13aを高発現させたマウスは太っても糖尿病やメタボリック症候群になりにくいことがわかりました。この論文が米国科学アカデミー紀要Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)の1月29～2月2日号電子版に掲載されますので、報告いたします。

今回の発見から、肥満に伴うFam13aの減少度合いの違いが「不健康な肥満」と「健康な肥満」の差を生んでいる可能性が考えられ、Fam13aを活性化する薬の開発や遺伝子治療は、糖尿病・メタボリック症候群の全く新しい治療法として大変期待されます。

【発表者】

神戸薬科大学／臨床薬学研究室

准教授 池田 宏二

教授 江本 憲昭

【研究成果のポイント】

- 私たちは、正常の脂肪細胞に多く発現し、肥満時にその発現が著しく減少する新規分子 Fam13a を発見しました。
- Fam13a はインスリンシグナル伝達を仲介する IRS1 (用語解説 1) のタンパク分解を阻害し、インスリンが正常に作用するために重要な働きを有していることがわかりました。
- Fam13a を欠失したマウスは通常食を与えて太っていない状態においても軽度のインスリン作用不足を示し、高脂肪食を与えて肥満を誘導するとより重度なインスリン抵抗性を示しました。
- Fam13a を脂肪細胞で高発現させたマウスは耐糖能・インスリン感受性が良く維持されて太ってもメタボリック症候群になりにくいことがわかりました。

【研究の背景】

40歳以上の日本人男性の2人に1人、女性の5人に1人がメタボリック症候群またはその予備群と考えられ、その数は合わせて2000万人近くに上ると推定されています。糖尿病・メタボリック症候群は脳卒中・心筋梗塞になるリスクを数倍以上高めることが知られており、脳卒中と心疾患を合わせると、日本人の死亡原因の24%を占め、死因の第一位である癌(29%)とほぼ同等です。一方、肥満しても糖・エネルギー代謝の異常を来さない「健康な肥満」が存在することも報告されていますが、そのメカニズムは良くわかっていません。

【研究の内容】

我々は肥満に伴って脂肪細胞が機能不全に陥る分子メカニズムを解明するために、正常の脂肪細胞で多く発現し、肥満時には発現が減少する新しい分子の探索を行い、新規

遺伝子 Fam13a を発見しました。Fam13a は太っていない健常マウスの脂肪組織で多く発現する一方、肥満マウスの脂肪組織ではその発現レベルが正常の 10%未満まで減少し、この発現減少には小胞体ストレスや酸化ストレスが影響していることがわかりました。

血糖を下げるホルモンであるインスリンがその作用を発揮するためには細胞表面にあるインスリン受容体に結合し、そのシグナルを細胞内へ正常に伝達する必要があります。IRS1 (用語解説 1) はインスリン受容体の直下でシグナル伝達を仲介する分子であり、インスリンが正常に作用するために必須の分子です。IRS1 はタンパク質のセリン・スレオニン残基がリン酸化されると細胞内でプロテアソーム(用語解説 2)により分解されます。一方、PP2A(用語解説 3) は IRS1 のタンパク質のセリン・スレオニン残基からリン酸を除去し、IRS1 のタンパク分解を阻害することが知られていました。我々は Fam13a が IRS1 と PP2A の両方と結合し、両者の架け橋となることで IRS1 をタンパク分解から保護する結果、インスリンシグナルを正常に維持していることを発見しました。

次に我々は Fam13a を遺伝的に欠損したマウスを作成しました。Fam13a がいないマウスは肥満していない状態でも軽度のインスリン作用不全を示しました。高脂肪食を与えると Fam13a を欠損したマウスは野生型と同様に肥満しましたが、脂肪組織のインスリンシグナルが更に減弱し、肥満に伴う耐糖能障害・インスリン抵抗性が顕著に増悪することがわかりました。一方、脂肪細胞で Fam13a を高発現させたマウスでは脂肪組織のインスリンシグナルが増強しており、肥満に伴う耐糖能障害・インスリン抵抗性が軽減し、メタボリック症候群になりにくいことがわかりました。

以上、Fam13a は脂肪細胞において IRS1 の発現量を維持することでインスリンシグナルを良好に保ち、全身の糖・エネルギー代謝を正常に維持するために必須の分子であることを明らかとしました。

【考察と治療への応用】

肥満・メタボリック症候群は先進国のみならず、一部の途上国でも増加の一途を辿っており、その健康被害は甚大です。今回の研究成果から、肥満に伴って脂肪細胞中の Fam13a が減少すると脂肪細胞のインスリンシグナルが減弱し、脂肪細胞のインスリン作用不全が引き起こされることがわかりました。その結果、全身のインスリン抵抗性・耐糖能障害が誘導され、糖尿病・メタボリック症候群を発症すると考えられます。脂肪細胞で Fam13a を高発現するマウスはいわゆる「健康な肥満」の特徴を示したことから肥満に伴う Fam13a の減少度合いの差が、「健康な肥満」と「不健康な肥満」の違いを生み出している可能性が考えられました。脂肪細胞における Fam13a 発現・活性の増強は糖尿病・メタボリック症候群に対する全く新しい治療・予防法になると期待されます。

【用語解説】

(1) IRS1

Insulin receptor substrate 1 (IRS1)はインスリンで刺激されたインスリン受容体に結合し、チロシン残基のリン酸化によって活性化されて PI3K/Akt など下流のシグナル伝達分子の活性化を引き起こす。その結果、糖の取り込みや脂肪の分解抑制などインスリン作用が発揮される。

(2) プロテアソーム

プロテアソームはタンパク質の分解を行う酵素複合体であり、ユビキチンによって標識されたタンパク質を特異的に分解する。プロテアソームによるタンパク分解は炎症反応や細胞分裂、低酸素に対する反応など様々な生体反応が発揮されるために重要な役割を果たしている。

(3) PP2A

Protein phosphatase 2A (PP2A) はリン酸化されたセリン・スレオニン残基からリン酸基を除去する脱リン酸化酵素の1つである。多くの細胞内シグナルはシグナル伝達物質のリン酸化の連鎖により伝達されているため、PP2A は広範なシグナル伝達経路の制御に関わっている。

【発表雑誌】

雑誌名 : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2018年1月29~2月2日号電子版に掲載予定)

論文名 : Family with sequence similarity 13, member A modulates insulin signaling in adipocytes and preserves systemic metabolic homeostasis

【参照 URL】

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
誌ウェブページ (<http://www.pnas.org/>)

<<本件に関するお問い合わせ先>>

神戸薬科大学 臨床薬学研究室

准教授 池田 宏二

電話：078-441-7537（研究室直通）

E-mail: ikedak@kobepharma-u.ac.jp

神戸薬科大学 企画・広報課

電話 078-441-7505

E-mail: kikaku@kobepharma-u.ac.jp



食生活の乱れ
運動不足



脂肪細胞でFam13a
が減少すると

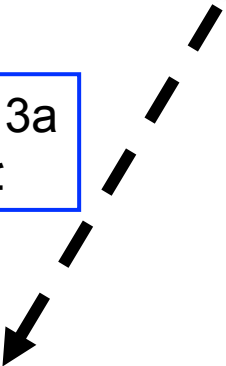


インスリン作用不全



メタボリック症候群

脂肪細胞でFam13a
が減少しないと



健康な肥満??

動脈硬化

狭心症・心筋梗塞

脳卒中



3-10倍ほど
発症しやすくなる!

