



報道機関 各位

熊本大学

**飽食・肥満による糖尿病発症のメカニズムを解明
～メタボリック症候群の病態進展阻止への手掛かり～**

(概要説明)

熊本大学大学院生命科学研究部・腎臓内科学分野の北村健一郎准教授、内村幸平医師、早田学医師、水本輝彦医師、富田公夫名誉教授らのグループは、飽食・肥満により糖尿病が発症する際、肝臓内でセリンプロテアーゼ^{*1}の一種であるプロスタシンと呼ばれるタンパク質分解酵素の発現量が低下することにより、肝臓に慢性炎症が生じることで糖尿病へ進展していくというメカニズムを明らかにしました。本成果は、メタボリック症候群が糖尿病へ進展するメカニズムを明らかにしたもので、これまで予防が中心であったメタボリック症候群に対する新しい治療薬や新規バイオマーカーの開発に向けた重要な手掛かりとなることが期待されます。

この研究成果は英科学雑誌「*Nature Communications*」オンライン版にロンドン時間の3月11日10:00に掲載されます。本研究は代謝内科学分野の荒木栄一教授らとの共同研究で、文部科学省・日本学術振興会の科学研究費補助金による支援を受けて行われたものです。

【ポイント】

- プロスタシンは人や動物細胞に毒素として作用するLPS（リポ多糖）^{*2}や飽和脂肪酸の一種であるPA（パルミチン酸）^{*3}の受容体であるTLR4（Toll様受容体4）^{*4}を切断することで肝臓に過度な炎症を引き起こされることを防いでいることを解明しました。

- 肥満状態の肝臓ではプロスタシンの発現が低下しているため、上記の防御機構が働かず、肝臓に過剰な炎症が引き起こされて糖尿病へ進展することを発見しました。
- 153人の健診受診者の血中プロスタシン濃度を測定したところ、血中プロスタシン濃度が低い人は、肥満 (BMI) ^{※5} やインスリン抵抗性 (HOMA-IR) ^{※6} が高い状態 (糖尿病) にあることがわかりました。

【用語解説】

- ※1 セリンプロテアーゼ：活性中心にセリン残基を持つタンパク分解酵素。
- ※2 LPS (リポ多糖)：グラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分であり、人や動物細胞に対して毒素として作用する。
- ※3 PA (パルミチン酸)：ラードなどに多く含まれる飽和脂肪酸の一種。
過剰に摂取するとコレステロール値が上昇し、動脈硬化等の原因となる。
- ※4 TLR4 (Toll 様受容体 4)：LPS に対する受容体。LPS を毒素として認識して生体内に炎症反応を起こす。近年、PA によっても炎症反応が起こることがわかった。
- ※5 BMI：体重と身長の関係から算出される、ヒトの肥満度を表す体格指数。
- ※6 HOMA-IR：空腹時の血糖値、インスリン値から算出されるインスリン抵抗性を表す指数。

【要旨】

近年、わが国においても食生活の欧米化や運動不足から肥満の人が急激に増加しています。肥満は内臓脂肪の蓄積（メタボリック症候群）によって糖尿病の発症や進展に関与していることが明らかとなっており、医療経済面からもその進展予防は重要な国家的課題となっています。

今回、北村健一郎准教授らの研究グループは、飽食・肥満による糖尿病発症の原因として内臓脂肪ではなく肝臓に着目しました。高脂肪食を与えた肥満糖尿病マウスの肝臓においてセリンプロテアーゼの一種であるプロスタシンの発現が著明に低下しており、その発現を通常レベルに戻すことによって糖尿病が改善出来ることを発見しました(図1)。さらに肝臓のプロスタシン遺伝子を欠損させたマウスは、肥満を呈さないにもかかわらず糖尿病を発症することから、肝臓のプロスタシンは糖尿病の発症を阻止する重要な働きがあることがわかりました(図2)。そのメカニズムとして、プロスタシンは人や動物細胞に毒素として作用するLPSの受容体であるTLR4を切断すること

(図3)で肝臓を過度な炎症反応から守る役割を担っていることを証明し(図4)、肥満状態ではこの防御機構が低下することによって肝臓に慢性炎症が生じ、糖尿病へ進展していくことがわかりました(図5)。さらに、健康診断受診者の血中プロスタシン濃度を測定したところ、プロスタシン濃度が低い人は、肥満(BMI)やインスリン抵抗性(HOMA-IR)が高度であることを見出しました(図6)。すなわち血中プロスタシン濃度が糖尿病を早期に発見するためのバイオマーカーとして有効である可能性が示唆されます。

北村健一郎准教授らの研究グループは以前から腎臓におけるプロスタシンの役割について精力的に研究を行っており、今回は肝臓におけるプロスタシンの役割について着目し、糖尿病発症阻止に寄与するという新たな生理機能の解明に成功しました。

本成果は、これまで生活習慣の是正等による予防が中心であったメタボリック症候群に対して、肝臓のプロスタシンを増加させることによって糖尿病への進展を阻止できる可能性を示唆しており、創薬の標的因子となることが期待されます。

【今後の展開・課題】

肥満状態で低下してしまう肝臓のプロスタシン発現を増加させたり、活性を上げたりする機序を解明することで新規糖尿病治療薬の開発が期待できます。

メタボリック症候群や糖尿病患者等を含めたより多くの人の血中プロスタシン濃度を測定することで、肝臓のインスリン抵抗性に関する新規バイオマーカーとしての活用が期待できます。

今回解明したプロスタシンが LPS や PA の受容体である TLR4 を切断するという機序から、肝炎、肝硬変、敗血症にもプロスタシン低下が関与していることが推察され、その病態解明を目指した研究への進展も期待できます。

【論文名】

The serine protease prostaticin regulates hepatic insulin sensitivity by modulating TLR4 signaling

Nature Communications DOI: 10.1038/ncomms4428

Kohei Uchimura, Manabu Hayata, Teruhiko Mizumoto, Yoshikazu Miyasato, Yutaka Kakizoe, Jun Morinaga, Tomoaki Onoue, Rika Yamazoe, Miki Ueda, Masataka Adachi, Taku Miyoshi, Naoki Shiraishi, Wataru Ogawa, Kazuki Fukuda, Tatsuya Kondo, Takeshi Matsumura, Eiichi Araki, Kimio Tomita, and Kenichiro Kitamura

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学分野

准教授：北村 健一郎（きたむら けんいちろう）

電話：096-373-5164

Fax：096-366-8458

e-mail：ken@gpo.kumamoto-u.ac.jp

【図表】

図 1

(A)

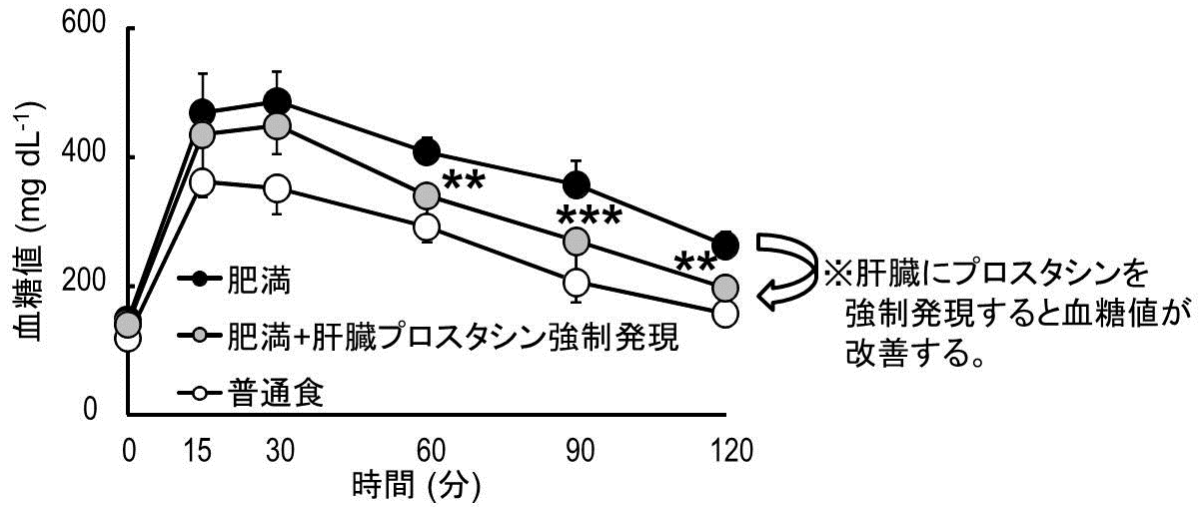


普通食 高脂肪食 高脂肪食 + 肝臓プロスタシン強制発現

肝臓のプロスタシン発現量

(B)

糖負荷試験



- (A) 高脂肪食を与えた肥満・糖尿病マウスでは肝臓のプロスタシン発現が低下している。
- (B) 肥満・糖尿病マウスに対して、ウイルスを使って肝臓にプロスタシンを強制発現すると血糖値が改善する。

図 2

(A)



正常マウス

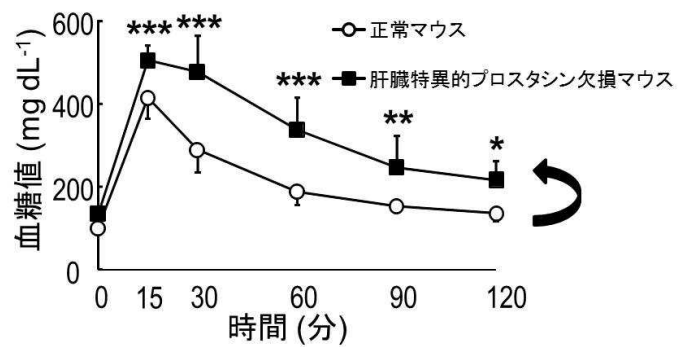
肝臓特異的
プロスタシン欠損マウス

肝臓のプロスタシン発現量



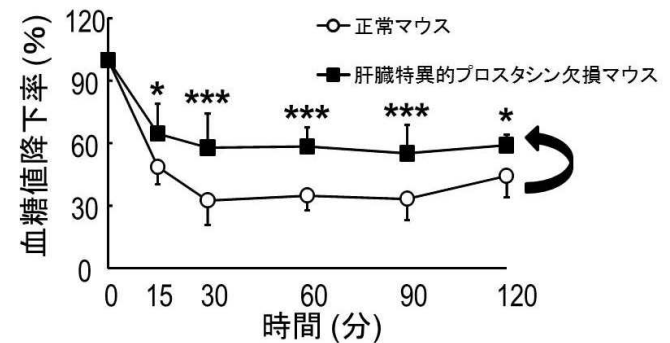
(B)

糖負荷試験



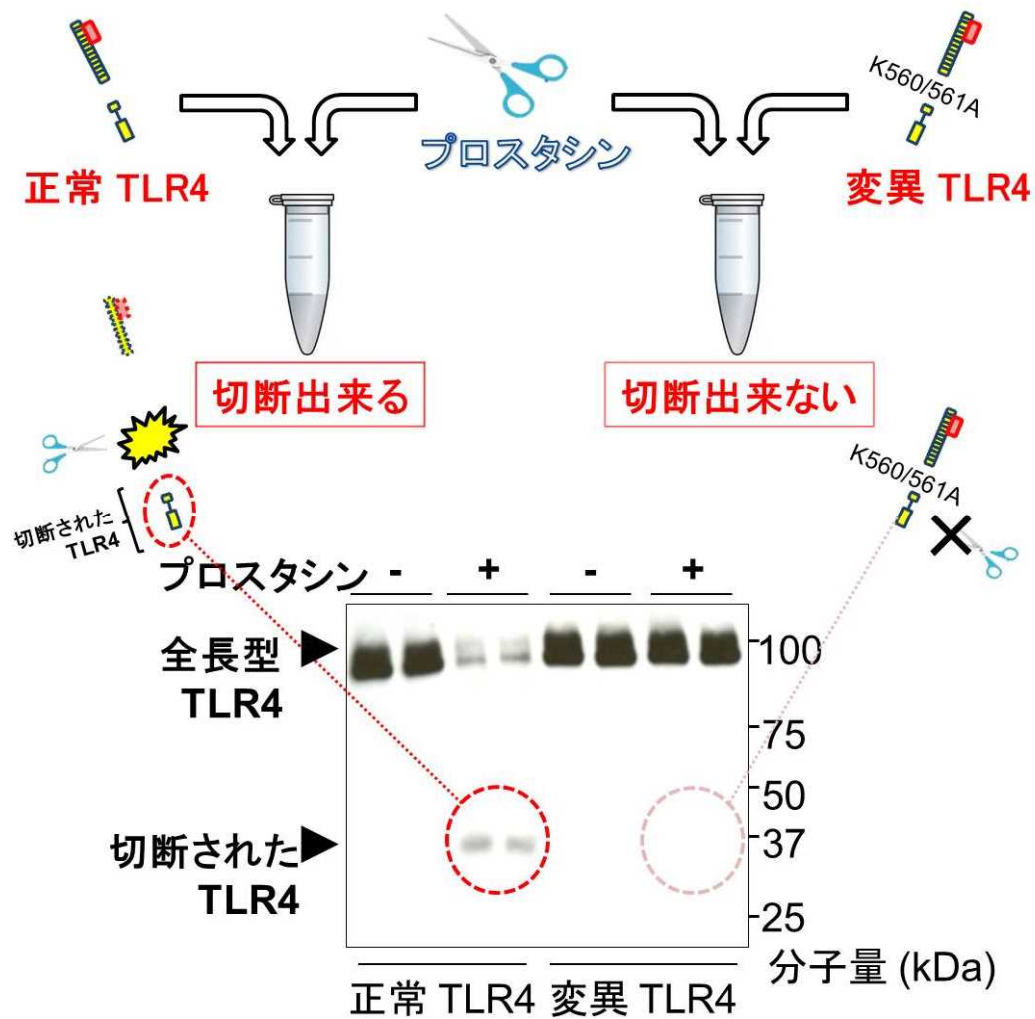
(C)

インスリン負荷試験



- (A) 肝臓特異的プロスタシン欠損マウスは通常マウスと比較して体重は変わらない。
- (B) 肝臓特異的プロスタシン欠損マウスは糖負荷試験において血糖値が高い。
- (C) 肝臓特異的プロスタシン欠損マウスはインスリン負荷試験において血糖値が高い。すなわちインスリン抵抗性（インスリンが効きにくい）の病態を示す。

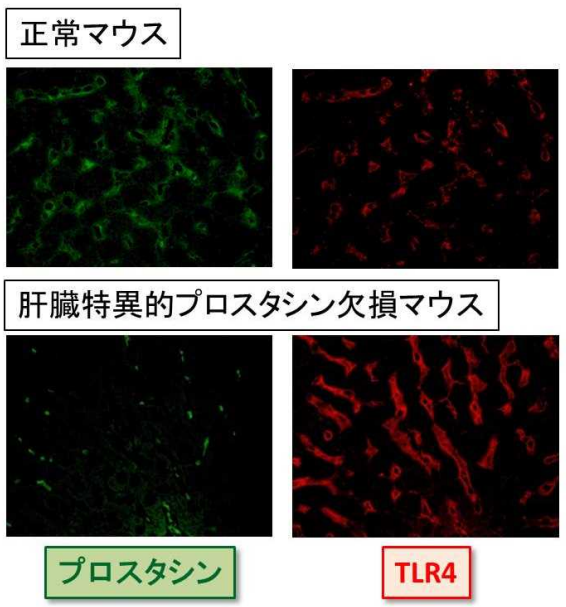
図 3



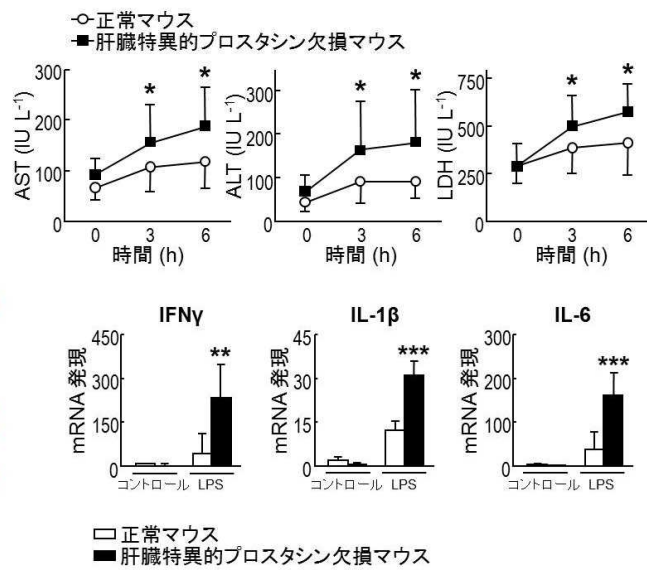
試験管内でプロスタシンと TLR4 を反応させると、正常 TLR4 は切断され、サイズの小さいバンドが検出される。アミノ酸配列を変異させた TLR4 はプロスタシンによる切断を受けず、切断されたバンドは検出されない。この実験結果から、プロスタシンが TLR4 を切断する部位は 560、561 番目のリジン残基 (K) であることがわかった。

図 4

(A)

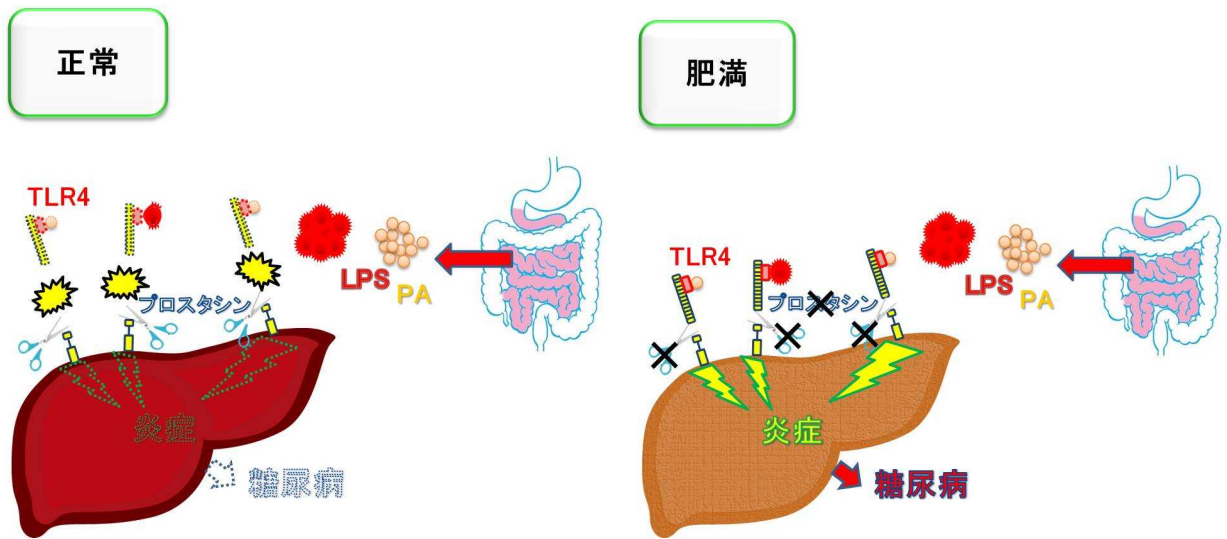


(B)



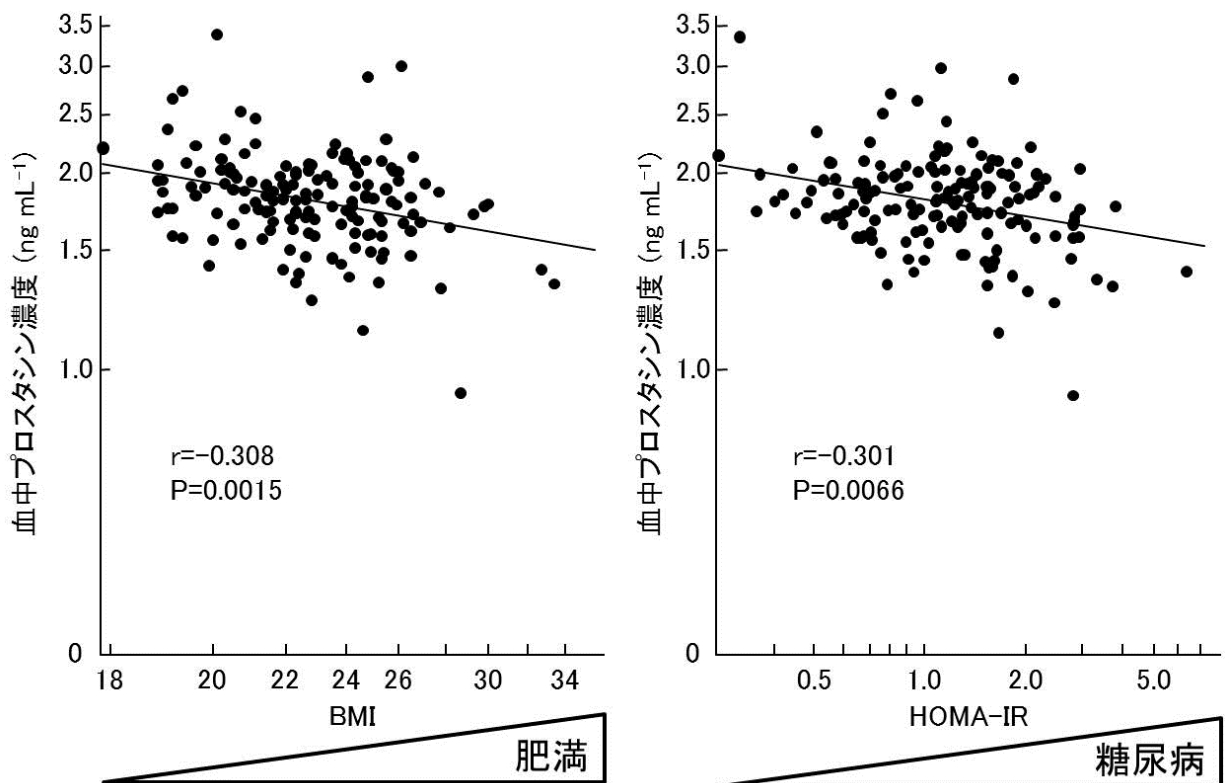
- (A) 肝臓の免疫染色：肝臓特異的プロスタシン欠損マウスの肝臓では、プロスタシン（緑）が消失し、TLR4（赤）が増加している。
- (B) マウスに LPS（毒素）を投与した実験：肝臓特異的プロスタシン欠損マウスでは、増加した TLR4 によって過剰な炎症反応が生じ、肝障害マーカー (AST、ALT、LDH) や炎症性サイトカイン (IFN γ 、IL-1 β 、IL-6) が著明に上昇している。

図 5



- (左) : 正常な肝臓ではプロスタシンがTLR4を切断し、腸管から吸収されて流れ込んでくるLPSやPAによって過剰な炎症反応が起きないように肝臓を防御している。
- (右) : 肥満状態の肝臓ではプロスタシンの発現が低下し、TLR4を介して過剰な炎症反応が起こり、糖尿病へ進展してしまう。

図 6



- (左) 血中プロスタシン濃度が低い人ほど肥満が高度である。
- (右) 血中プロスタシン濃度が低い人ほどインスリン抵抗性（糖尿病）が高度である。