

肥満がインスリンの働きを妨げる新しい仕組みを 本学医薬保健研究域篁准教授らが解明

本学医薬保健研究域医学系恒常性制御学分野 篁 俊成准教授，金子 周一教授を中心とするグループは，肥満状態の肝臓で生じる変化を解析する中で，細胞内の品質不良タンパクを分解する装置であるプロテアソームの機能異常が，小胞体ストレスとインスリン抵抗性の原因となることを，遺伝子改変マウスと細胞実験から証明しました。

プロテアソーム機能を高める治療や薬剤の開発が，肥満症や2型糖尿病に対する治療につながると期待されます。

成果は2012年12月3日に，米国糖尿病学会誌Diabetesにオンライン掲載されました。

【掲載論文】

Toshiki Otda, Toshinari Takamura, Hirofumi Misu, Tsuguhito Ota, Shigeo Murata, Hiroto Hayashi, Hiroaki Takayama, Akihiro Kikuchi, Takehiro Kanamori, Kosuke R. Shima, Fei Lan, Takashi Takeda, Seiichiro Kurita, Kazuhide Ishikura, Yuki Kita, Kaito Iwayama, Ken-ichiro Kato, Masafumi Uno, Yumie Takeshita, Miyuki Yamamoto, Kunpei Tokuyama, Shoichi Iseki, Keiji Tanaka, and Shuichi Kaneko

(乙田敏城, 篁 俊成, 御簾博文, 太田嗣人, 村田茂穂, 林 寛人, 高山浩昭, 菊地晶裕, 金森岳広, 島 孝佑, 蘭 菲, 竹田貴士, 栗田征一郎, 石倉和秀, 喜多裕樹, 岩山海渡, 加藤 健一郎, 宇野将文, 竹下有美枝, 山本美由紀, 徳山薫平, 井関尚一, 田中啓二, 金子周一)

Proteasome Dysfunction Mediates Obesity-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Insulin Resistance in the Liver.

(肝臓でのプロテアソーム機能障害は，肥満による小胞体ストレスとインスリン抵抗性を介在する)

Diabetes (in press, 2012年12月3日にオンライン掲載)

研究内容・掲載誌等に関する問い合わせ

篁 俊成 (タカムラ トシナリ)

金沢大学 医薬保健研究域 医学系 恒常性制御学 准教授

TEL: 076-265-2233

E-mail: ttakamura@m-kanazawa.jp

問い合わせ

金沢大学医薬保健系事務部総務課医学総務係

TEL: 076-265-2105, 2110 / FAX: 076-234-4202

【研究概要】

インスリンは糖の吸収やエネルギーの蓄積に重要な役割を担うホルモンです。栄養過多や肥満はインスリンの働きを妨げ、いわゆるインスリン抵抗性と呼ばれる状態を作ります。インスリン抵抗性は、メタボリックシンドローム、糖尿病、動脈硬化、癌などの生活習慣病を促進するため、その発症メカニズムの解明が生活習慣病に携わる医師や研究者の大きなテーマとなっています。

体の細胞の中ではさまざまなタンパク質がはたらいっています。その一方で、役割を終えて不要になったタンパク質や、有害なタンパク質もあります。こうしたタンパク質を見分けて分解・除去するのがプロテアソームです。品質管理工場である小胞体に不良品タンパク質が蓄積することにより小胞体ストレスが生じます。

近年、肥満は小胞体ストレスを引き起こすことで肝臓および脂肪組織でインスリンの効きを悪くする（インスリン抵抗性）ことが示されましたが、肥満がいかに小胞体ストレスを誘導するかの分子メカニズムは不明のままでした。

今回、肥満状態の肝臓で生じる変化を研究する中で、細胞内の品質不良タンパクを分解する装置であるプロテアソームに着目し、

1. 肥満状態ではプロテアソーム機能が低下する
2. このために品質不良タンパクが分解されずに小胞体に蓄積する
3. これが小胞体ストレスを生み、インスリン抵抗性をもたらす
4. 小胞体ストレスを消去する治療がプロテアソーム機能低下によるインスリン抵抗性を改善する

ことを、遺伝子改変マウスと培養肝細胞の実験から証明しました。

これらの結果は、プロテアソームでの品質不良タンパクの分解力低下が、従来不明であった肥満と小胞体ストレスの間をつなぐ現象であることを示します。さらに、プロテアソーム機能を高める治療や薬剤の開発が、肥満症や2型糖尿病に対する治療につながると期待されます。

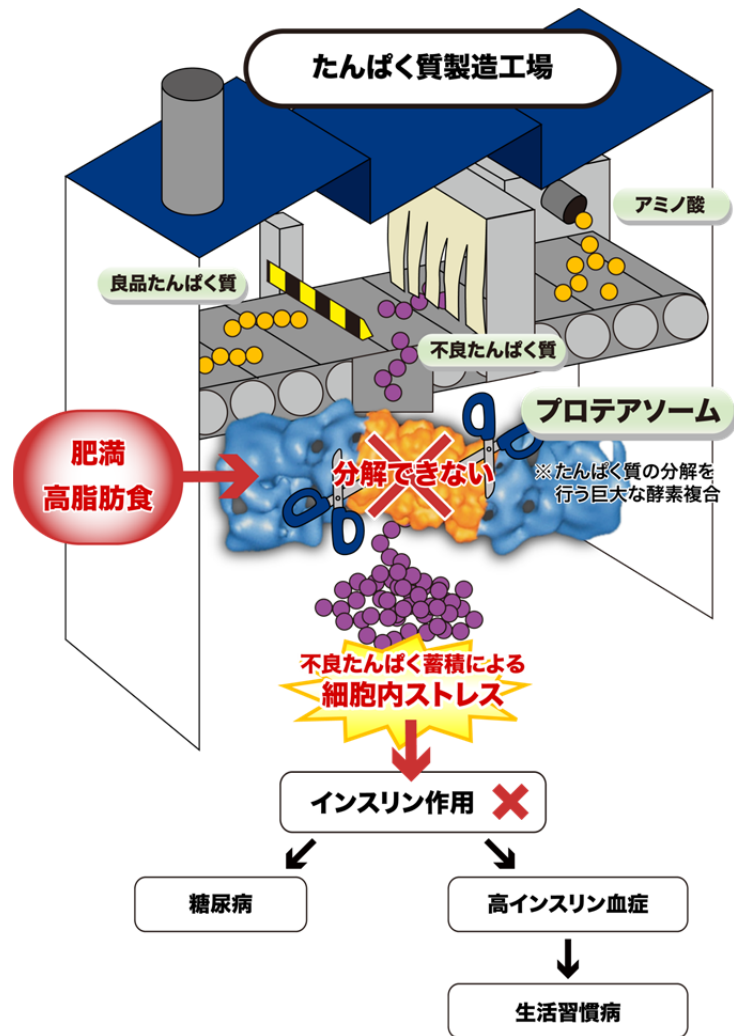


図. 肥満における肝臓でのプロテアソーム機能低下が引き起こす血糖悪化のメカニズム

【用語解説】

1. インスリン抵抗性

インスリンの働きが妨げられる状態。肥満症や2型糖尿病患者の肝臓や骨格筋などで生じている。インスリン抵抗性は、メタボリックシンドローム、糖尿病、動脈硬化、癌などの生活習慣病を促進する。

2. 小胞体

細胞内のタンパク質合成および品質管理工場。ここに品質不良の蛋白質が蓄積することで小胞体ストレスが生じる。肥満状態では小胞体ストレスが生じ、これがインスリン抵抗性の原因となる。

3. プロテアソーム

品質不良タンパクを分解する細胞内の装置。プロテアソームの機能が低下すると、品質不良蛋白質は分解されず、小胞体に蓄積し、小胞体ストレスを生じる。