

各報道機関文教担当記者 殿

太るとなぜ血糖値が高くなるのか？ 肝臓の糖取り込み機能をコントロールする分子を 世界で初めて特定！

金沢大学新学術創成研究機構 革新的統合バイオ研究コア栄養・代謝研究ユニットの井上啓教授、渡邊一史研究員（日本学術振興会特別研究員）らの研究グループは、**肝臓のブドウ糖を取り込む機能（糖取り込み）をコントロールする分子「Sirt2（※1）」を世界で初めて特定**しました。肥満や2型糖尿病では肝臓の糖取り込みが低下しており、このことが高血糖の原因となっていますが、肝臓の糖取り込みが低下する仕組みについてはこれまで解明されていませんでした。今回、井上教授らは、**Sirt2 が肝臓での糖取り込みに関与することを見だし、Sirt2 の作用メカニズムについて分子レベルで詳細に解明**しました。本研究結果は、**肥満や糖尿病の病態の解明だけでなく、肝臓の Sirt2 を標的とした新しい糖尿病治療薬の開発につながる**ことが期待されます。

本研究成果は、2018年1月2日に英国科学雑誌「Nature Communications (impact factor: 12.124)」に掲載されました。

【研究の背景】

肝臓は、食事により血液中に流入するブドウ糖の3分の1を取り込むことによって、食後に急激に血糖値が上昇するのを防ぎ、血糖値を正常に保つために重要な役割を担っています。肥満や2型糖尿病では、肝臓のブドウ糖を取り込む機能（糖取り込み）が低下しており、このことが食後に血糖値が上昇する原因となっています。しかし、肥満や2型糖尿病での肝臓の糖取り込み障害がどのように発症するのかは明らかにされていませんでした。

【研究成果の概要】

井上教授らは、肥満マウスモデルでは肝臓の Sirt2 機能が低下していることを見だし、Sirt2 機能の低下が肝臓の糖取り込み障害、さらにはそれに伴う高血糖を引き起こすことを明らかにしました。肝臓での糖取り込みは、糖取り込み酵素であるグルコキナーゼとその制御因子であるグルコキナーゼ調節タンパク質（GKRP）によって調節されることが知られています。グルコキナーゼは、GKRP と結合している状態では働くことがで

きず，GKRP から解離することで活性化して糖取り込みを促進します。今回の検討から，グルコキナーゼと GKRP が解離するには，Sirt2 の脱アセチル化作用によって GKRP のアセチル化修飾（※2）が取り除かれる必要があることが分かりました。実際に，Sirt2 が働かず肝臓での糖取り込みが低下している肥満マウスモデルでは，GKRP のアセチル化修飾は増加し，GKRP はグルコキナーゼと強く結合してグルコキナーゼの働きを抑制していました。一方で，肥満マウスモデルで Sirt2 機能を回復させると GKRP のアセチル化修飾は減少し，GKRP はグルコキナーゼと解離できるようになり，糖取り込み障害が改善しました。さらに，井上教授らは，Sirt2 が働かない状況下でもアセチル化修飾されない GKRP を作製し，肥満マウスモデルの肝臓に導入したところ，糖取り込みが増加し，血糖値の上昇が抑制されることを明らかにしました。

【今後の展開】

肥満や2型糖尿病では肝臓の糖取り込み障害が血糖値を上昇させる原因となっています。本研究により，肝臓での糖取り込み障害メカニズムが解明されたことは，肥満や2型糖尿病の病態の理解につながる成果であると考えられます。また，Sirt2 の機能回復による新規の糖尿病予防法・治療法の開発につながると思われています。

本研究は，JSPS 科学研究費助成事業，科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（CREST），アステラス病態代謝研究会，上原記念生命科学財団，武田科学振興財団，ノバルティス研究助成，日本イーライリリー研究助成の支援を受けて実施されました。

【掲載論文】

雑誌名：Nature Communications

論文名：Sirt2 facilitates hepatic glucose uptake by deacetylating glucokinase regulatory protein (Sirt2 はグルコキナーゼ調節タンパク質を脱アセチル化することによって肝臓糖取り込みを促進する)

著者名：Hitoshi Watanabe, Yuka Inaba, Kumi Kimura, Michihiro Matsumoto, Shuichi Kaneko, Masato Kasuga, Hiroshi Inoue (渡邊一史，稲葉有香，木村久美，松本道宏，金子周一，春日雅人，井上啓)

URL：<http://www.nature.com/articles/s41467-017-02537-6>

【用語解説】

※1 Sirt2

サーチュインと呼ばれるタンパク質の1種。アセチル化修飾されているタンパク質からアセチル修飾を外す（脱アセチル化）作用を持つ。

※2 アセチル化修飾

タンパク質の翻訳後修飾の1つ。タンパク質の生合成の過程でタンパク質にアセチル基が付加されること。アセチル化修飾を受けたタンパク質はその作用が変化する場合がある。

【概要図】

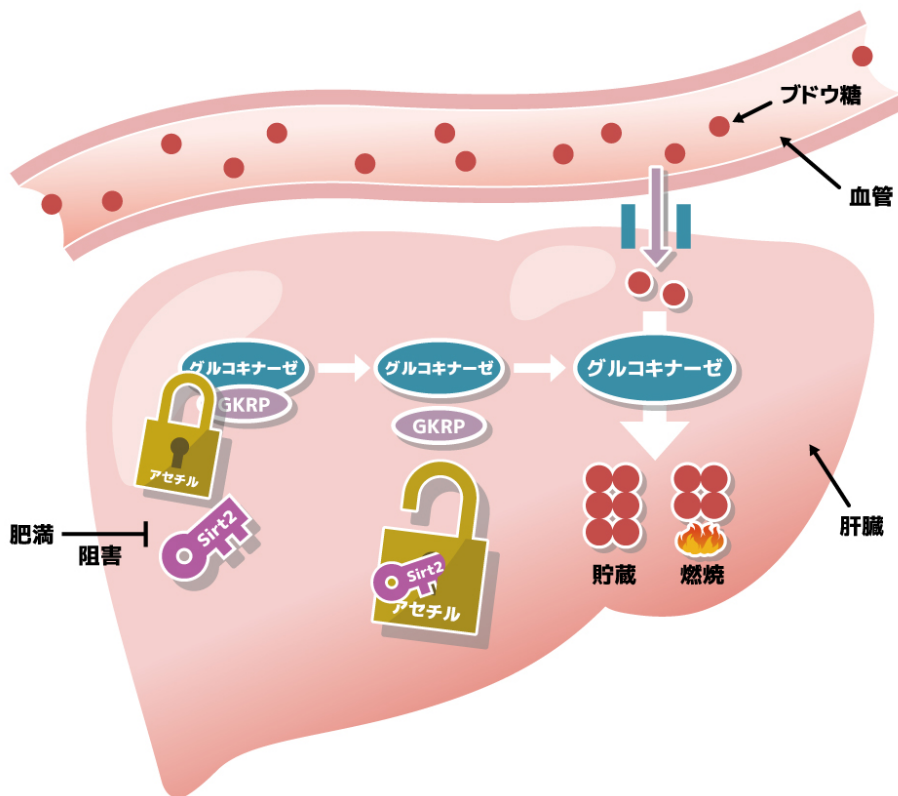


図 Sirt2による糖取り込み制御メカニズム

糖取り込み酵素であるグルコキナーゼが働くためには GKRPs から解離する必要があります。グルコキナーゼは GKRPs がアセチル化修飾されている状態では GKRPs から解離することができません。Sirt2 は GKRPs のアセチル化修飾を外すことによってグルコキナーゼが GKRPs から解離できるようにします。しかし、肥満マウスでは Sirt2 の作用が抑制されているため、グルコキナーゼと GKRPs が解離できずに肝臓の糖取り込み障害が起こります。

【本件に関するお問い合わせ先】

■ 研究内容に関すること

金沢大学新学術創成研究機構 革新的統合バイオ研究コア

栄養・代謝研究ユニット 教授

井上 啓 (いのうえ ひろし)

TEL : 076-265-2840

E-mail : inoue-h@staff.kanazawa-u.ac.jp

■ 取材に関すること

金沢大学総務部広報室広報係

舘 正裕樹 (たち まさゆき)

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学研究推進部研究推進課機構支援係

高田 将史 (たかた まさふみ)

TEL : 076-264-6186

E-mail : rinfi@adm.kanazawa-u.ac.jp