



東北大学



2017年2月22日

報道機関各位

東北大学大学院医学系研究科

「太ると血糖値が高くなる」ことにつながる分子メカニズムを解明

- 脂肪細胞が肥満するとストレスが増えてインスリン抵抗性を惹起 -

【研究グループ】

東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野 教授 片桐秀樹（かたぎりひでき）

東北大学学際科学フロンティア研究所 助教 高俊弘（Gao Junhong）

東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野 博士大学院生（当時）鈴木亨（すずきとおる）

【共同研究者】

東北大学大学院医学系研究科免疫学分野 教授 石井直人（いしいなおと）

岩手医科大学 教授 石垣泰（いしがきやすし）

徳島大学先端酵素学研究所 教授 親泊政一（おやどまり せいいち）

【研究概要】

上記研究グループは上記研究者との共同研究により、太ると血糖値が高くなるメカニズムとして、肥満した脂肪細胞の小胞体ストレスが関与することを発見し、その分子メカニズムを解明しました。

食生活の欧米化にともない、肥満をともなう糖尿病患者は飛躍的に増加し、大きな社会問題となっています。肥満になると血糖値を下げるホルモンであるインスリンの効きが悪くなり（インスリン抵抗性）、血糖値が上昇します。この「インスリン抵抗性」は、糖尿病のみならず、メタボリックシンドロームの基盤病態としても重要です。本研究で解明された分子機序は、糖尿病・メタボリックシンドロームに対する治療標的になるものとして、大いに期待されます。

本研究成果は、2017年2月21日午後4時（世界標準時、日本時間2月22日午前1時）Cell Reports 誌（電子版）に掲載されました。

本研究は文部科学省科学研究費補助金および日本医療研究開発機構（AMED-CREST）の支援を受けて行われました。

【研究のポイント】

- 肥満した脂肪細胞では細胞にストレスがかかり CHOP と呼ばれるタンパク質が増加し、炎症を引き起こされ、インスリン抵抗性を生じる。

- CHOP を欠損したマウスでは肥満してもインスリン抵抗性や糖尿病になりにくいことが明らかになった。
- 本研究で解明された分子機序は、糖尿病・メタボリックシンドロームに対する治療標的になるものとして、大いに期待される。

【研究内容】

肥満になると血糖値を下げるホルモンであるインスリンの効きが悪くなり（インスリン抵抗性）、血糖値が上昇します。インスリン抵抗性は、肥満状態の脂肪組織に白血球の一種であるマクロファージ^{注1}が入り込み炎症を起こすことによって誘導されることが知られています。マクロファージは、炎症を強める性質を持つ「M1型」と炎症を抑える性質を持つ「M2型」とに大別されます。痩せた（正常）状態での脂肪組織に存在するマクロファージはほとんどがM2型で、脂肪組織内の炎症も抑えられているのに対し、肥満になると脂肪組織でM1型が増加し、そのことが肥満の時の炎症、ひいては、インスリン抵抗性の原因となると考えられています。

本研究グループは、肥満した脂肪細胞では、CHOPと呼ばれるタンパク質が増加することを見出しました。CHOPとは、細胞内でのタンパク質合成などが過剰になった細胞ストレス（小胞体ストレス^{注2}）時に劇的に増加するタンパク質で、肥満状態の脂肪細胞でも増加しています。このCHOPを欠損したマウスでは、肥満すると脂肪組織のマクロファージは増えますが、それはM2型が多いままで、その結果、インスリン抵抗性や糖尿病になりにくいことを明らかにしました（図1）。

また、痩せた状態の脂肪細胞はマクロファージをM2型に誘導する物質（Th2サイトカイン^{注3}）を分泌していますが、肥満した脂肪細胞ではTh2サイトカインの産生・分泌が減少すること、さらに、CHOPを欠損した脂肪細胞ではこの産生減少が起こりにくいことを発見しました。さらに、培養脂肪細胞に小胞体ストレスをかけると、CHOPが増加することでTh2サイトカインの産生が激減することを証明しました。このことから、肥満⇒脂肪細胞の小胞体ストレス⇒CHOPの増加⇒Th2サイトカインの減少⇒脂肪組織M1マクロファージの増加⇒慢性の脂肪組織炎症⇒インスリン抵抗性⇒糖尿病とつながる機序が明らかとなり、これに関与する脂肪組織内での分子メカニズムが解明されました（図2）。

これまで、本研究グループは、血管細胞におけるCHOPの増加が動脈硬化につながる（*Circulation* 124:830-9, 2011）や膵β細胞での小胞体ストレスがインスリンの分泌を減らしてしまうこと（*Cell Metabolism* 7: 269-76, 2008 など）などを見出しています。これらを総合すると、肥満状態における各臓器の細胞での小胞体ストレスによるCHOPの増加は、インスリン抵抗性と分泌低下の両面から糖尿病発症につながる、さらには、メタボリックシンドロームと血管障害の両面から動脈硬化につながることを考えられ、本研究で解明された分子機序は、糖尿病・メタボリックシンドロームおよび動脈硬化に対する統合的な治療標的になるものとして、大いに期待されます。

【用語説明】

- 注1. マクロファージ:白血球の一種。病原体や壊死を起こした細胞などを貪食する役割を持つ。炎症を促進する M1 型と炎症を抑制する M2 型などに分けられる。肥満状態になると、マクロファージが血液中から脂肪組織内へ入り込むことが知られている。
- 注2. 小胞体ストレス:細胞内ストレスの一種。タンパク質の合成が増えるような状況で、それを担う小胞体での負担によって生じる。種々の病気の発症に関わると想定されている。これに対応するため、細胞は小胞体ストレス応答を起こし、ストレス軽減反応やタンパク質合成抑制、場合によっては細胞死を引き起こす。
- 注3. Th2 サイトカイン:免疫応答における種々の役割を担うサイトカイン。インターロイキン 4 やインターロイキン 13 などを含む。リンパ球での産生が知られているが、最近、脂肪細胞から分泌され、脂肪組織に入り込んできたマクロファージが M1 型になるか M2 型になるかに影響を与えることが注目されている。

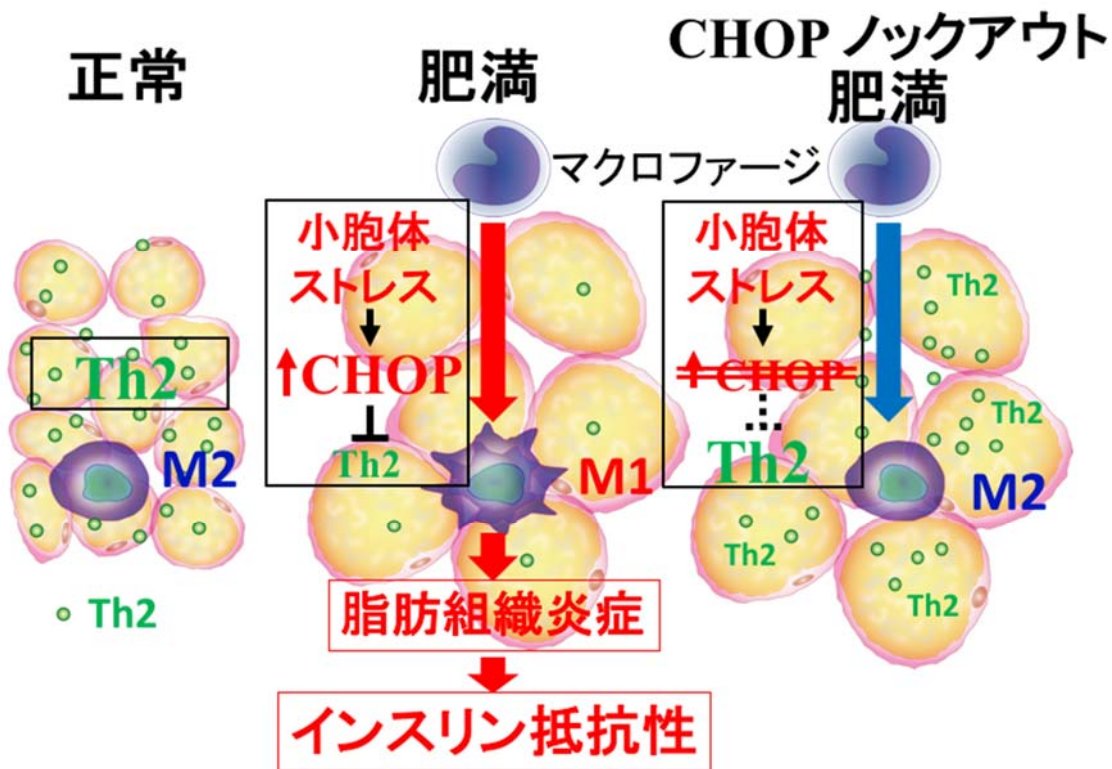


図 1. 小胞体ストレスと CHOP の増加によるインスリン抵抗性誘導のメカニズム

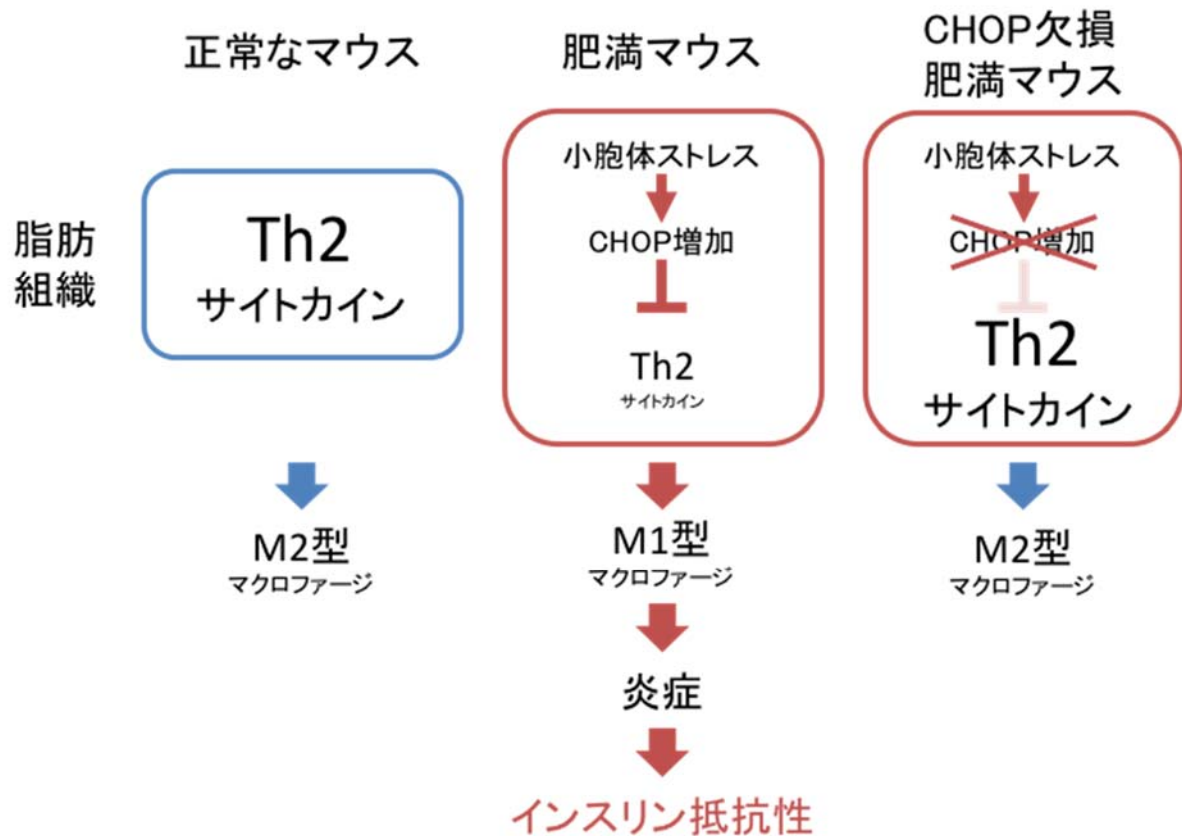


図 2. 脂肪組織におけるインスリン抵抗性誘導の概念図

タイトル：ER Stress Protein CHOP Mediates Insulin Resistance by Modulating Adipose Tissue Macrophage Polarity

(日本語訳)：小胞体ストレス関連タンパク CHOP は脂肪組織のマクロファージの極性を変化させることでインスリン抵抗性を引き起こす

著者名：鈴木亨、高俊弘、石垣泰、近藤敬一、澤田正二郎、井泉知仁、宇野健司、金子慶三、突田壮平、高橋圭、浅尾敦子、石井直人、今井淳太、山田哲也、親泊政一、片桐秀樹 (責任著者)

掲載誌：Cell Reports

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科
 糖尿病代謝内科学分野
 教授 片桐 秀樹 (かたぎり ひでき)
 電話番号：022-717-8228
 FAX 番号：022-717-7179
 Eメール：katagiri@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部
 広報室
 講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)
 電話番号：022-717-7891
 FAX 番号：022-717-8187
 Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp