

解禁日時:平成 29 年 3 月 15 日(水)午前1時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学



国立研究開発法人  
日本医療研究開発機構



九州大学

報道関係各位

平成 29 年 3 月 13 日

国立大学法人 東京医科歯科大学

国立大学法人 九州大学

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

### 「肝臓内の細胞間接着・接触が糖代謝異常を引き起こすメカニズムを発見」 — 肥満を原因とする糖尿病に対する新しい治療標的の可能性 —

#### 【ポイント】

- 肥満になると、肝臓には好中球や単球などの白血球が集まり、血糖値の上昇に関与することが報告されていましたが、その詳細なメカニズムは不明でした。
- 本研究では、肥満マウスの肝臓で好中球や単球がVLA-4を介して肝類洞内皮細胞に接着して肝臓内に浸潤すること、浸潤した白血球が肝細胞と接触することにより、肝細胞の Notch シグナルを介して糖代謝異常を惹起することを明らかにしました。
- この成果は、肥満が原因となる糖代謝異常において肝臓内の細胞間接着・接触が重要な役割を果たしていることを示すものであり、新しい糖尿病治療法の開発へとつながる可能性があります。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子内分泌代謝学分野および九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野(第三内科)の小川佳宏教授と東京医科歯科大学医学部附属病院の土屋恭一郎助教、宮地康高大学院生らの研究グループは、同大学院医歯学総合研究科先進倫理医科学開発学分野、大阪大学、鶴見大学との共同研究で、肝臓における新たな糖代謝制御機構を発見しました。本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 革新的先端研究開発支援事業(AMED-CREST)の研究開発領域「生体恒常性維持・変容・破綻機構のネットワーク的理解に基づく最適医療実現のための技術創出」(研究開発総括:永井 良三)※における研究開発課題「細胞間相互作用と臓器代謝ネットワークの破綻による組織線維化の制御機構の解明と医学応用」(研究開発代表者:小川 佳宏)の一環で行われました。また、文部科学省科学研究費補助金ならびに上原生命科学財団、MSD 生命科学財団、日本応用酵素協会、日本糖尿病協会、日本糖尿病学会の支援も受けており、その研究成果は、国際科学誌 Cell Reports(セル リポーツ)に、2017年3月14日午後0時(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

※本研究開発領域は、平成 27 年 4 月の日本医療研究開発機構の発足に伴い、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)より移管されています。

## 【研究の背景】

肥満は、2 型糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病の原因となり、その予防法や治療法の確立は重要な課題です。これまで、肥満になると肝臓には好中球やリンパ球などの白血球が集積し、肝臓におけるインスリン抵抗性<sup>注1)</sup>と糖代謝異常を引き起こすことにより 2 型糖尿病の原因のひとつになることが知られていました。肝臓には肝類洞内皮細胞 (liver sinusoidal endothelial cells: LSEC) と呼ばれる類洞 (血管) と肝細胞を隔てる細胞が存在しますが、肥満において白血球が肝臓に浸潤する際、どのような分子機構で LSEC と相互作用するかは不明でした。また、肝臓に浸潤した白血球は肝細胞と接触しますが、両細胞間の物理的な相互作用が糖代謝機能に及ぼす影響は明らかではありませんでした。

## 【研究成果の概要】

研究グループは、顆粒球<sup>注2)</sup> 特異的に EGFP<sup>注3)</sup> を発現する遺伝性肥満マウス (*ob/ob*; *Lysozyme M-EGFP* マウス) の生体イメージング<sup>注4)</sup> により、対照の非肥満マウス (WT; *Lysozyme M-EGFP* マウス) と比較して多数の顆粒球が肝類洞に接着していることを見出しました (図 1)。また、電子顕微鏡を用いた解析では、多数の白血球が肝細胞の間に浸潤していることがわかりました。肥満マウスの LSEC では、ケモカイン<sup>注5)</sup> や炎症性サイトカイン、接着因子<sup>注6)</sup> 遺伝子発現が上昇し、LSEC の細胞表面において接着因子のひとつである VCAM-1 (vascular cell adhesion protein-1) の発現が増加し、VCAM-1 と結合する VLA-4 (very late antigen-4) を介した白血球との細胞接着が亢進していることを明らかにしました。肥満マウスに VLA-4 の働きを阻害する抗体を投与すると、顆粒球と LSEC の接着および肝臓への白血球の浸潤が抑制され、高血糖が改善しました。肥満マウスの肝臓では浸潤した白血球が肝細胞と接触している様子が電子顕微鏡で観察され、マウス肝臓内の白血球と肝細胞を実際に接触させて培養すると肝細胞からの糖の産生が増加しました。この時、細胞同士の接触により活性化されるシグナルである Notch シグナルを介して、糖の産生を促進する酵素 (グルコース-6-ホスファターゼ) の遺伝子発現が増加することがわかり、肝臓に浸潤した白血球が肝細胞と接触し、Notch シグナルを活性化して高血糖を引き起こす機構が初めて解明されました。

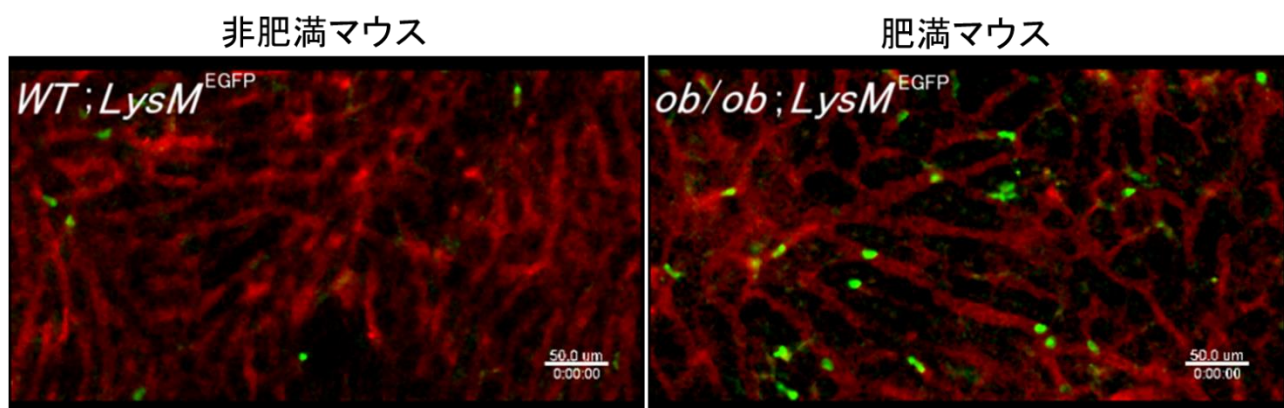


図 1 肥満マウスの肝臓の生体イメージング。非肥満マウスと比較して肝類洞 (赤) の壁には顆粒球 (緑) が多数接着している。

## 【研究成果の意義】

本研究により、肥満を原因とする糖代謝異常において、LSEC と白血球との VLA-4 を介した細胞接着、および浸潤白血球と肝細胞との Notch シグナルを介した細胞接触の意義が明らかになりました(図2)。本研究の成果により、肝臓内の細胞間の物理的相互作用が新しい糖尿病の治療標的になることが期待されます。

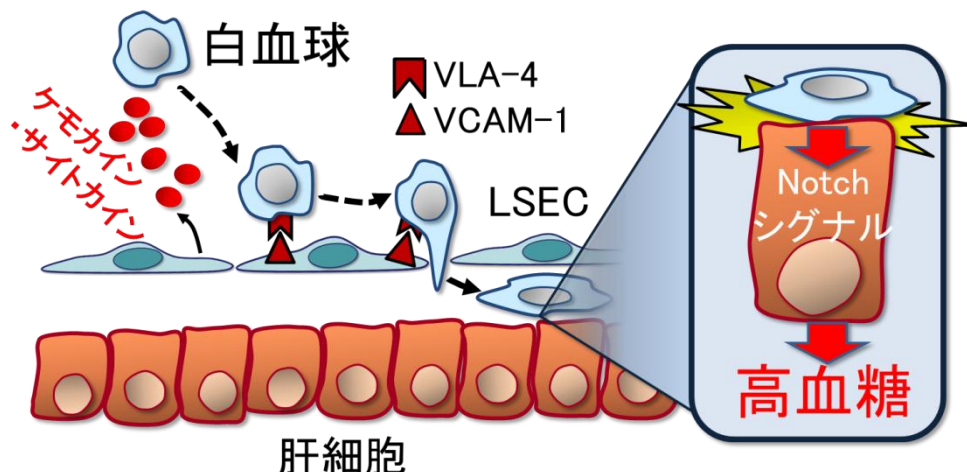


図2 本研究成果の概要 白血球とLSECの接着、白血球と肝細胞の接触を介した全く新しい肝臓の糖代謝制御機構が明らかとなった。

注1)インスリン抵抗性:血糖値を下げるホルモンであるインスリンに対する感受性が低下し、インスリンの作用が十分に発揮できない状態。

注2)顆粒球:白血球の分画のひとつ。主に好中球や好酸球などを含む。

注3)EGFP:緑色を発する蛍光タンパクのひとつ。

注4)生体イメージング:生きた状態のまま組織・臓器中の細胞の動態をリアルタイムに解析する技術。

注5)ケモカイン:白血球の遊走を促進するタンパクの総称。

注6)接着因子:細胞同士などの接着を担う分子の総称。特定のリガンドとの結合により結合が促進する。

## 【問い合わせ先】

### <研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科

分子内分泌代謝学分野 氏名 小川 佳宏(おがわ よしひろ)

TEL:03-5803-5966 FAX:03-5803-0261

E-mail:ogawa.mem@tmd.ac.jp

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野(第三内科)

TEL:092-642-5275 FAX:092-642-5297

Email:yogawa@intmed3.med.kyushu-u.ac.jp

東京医科歯科大学医学部附属病院

糖尿病・内分泌・代謝内科 氏名 土屋 恭一郎(つちや きょういちろう)

TEL:03-5803-5216 FAX:03-5803-0172

E-mail:ktsuchiya.mem@tmd.ac.jp

**<報道に関すること>**

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp

九州大学 広報室

〒819-0395 福岡市西区元岡 744

TEL:092-802-2130 FAX:092-802-2139

E-mail:koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

**<AMEDに関すること>**

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構(AMED)

戦略推進部 研究企画課

〒100-0004 東京都千代田区大手町 1-7-1

TEL:03-6870-2224 FAX:03-6870-2243

E-mail:kenkyuk-ask@amed.go.jp