

平成 26 年 1 月 30 日

各報道機関担当記者 殿

## 食べ過ぎを感知するホルモンを肝臓が作っていた！

### 肥満で血糖値があがる新しい仕組みを解明

日本においても世界の先進国と同じように、肥満を有する人の数は増加しています。肥満は、血糖値を下げるホルモンであるインスリンが効かなくなるという“インスリン抵抗性”が起こるために、糖尿病になりやすくなり健康を害することが知られています。しかし、肥満がインスリン抵抗性を起こすメカニズムは完全には解明されていませんでした。

本学大学院医薬保健学総合研究科 御簾 博文特任助教，医薬保健研究域医学系恒常性制御学 篁 俊成准教授，金子 周一教授を中心とするグループは、これまでに肝臓が産生する様々な機能未知の分泌タンパクを“ヘパトカイン”と呼ぶことを提唱してきました。今回研究グループは、肥満のヒトでは LECT2 (Leukocyte derived chemotaxin 2) と呼ばれるヘパトカインが過剰に産生され、血液に多く分泌されていることを見出しました。マウスの実験では、カロリーの高い高脂肪の食事をわずか1週間食べさせるだけで、肝臓での LECT2 の産生が上昇することがわかりました。さらに、過剰に産生された LECT2 は筋肉においてインスリン抵抗性を誘導し、血糖値を上昇させることがわかりました。

肥満者では、ヘパトカインのひとつである LECT2 が過剰に産生されるようになり、この LECT2 が筋肉でインスリン抵抗性を誘導することで糖尿病が発症しやすくなると考えられます。今回の発見により、LECT2 の働きを下げる治療や薬剤の開発が糖尿病に対する治療につながると期待されます。

成果は1月29日午前10時(米国東部標準時間)に、米国糖尿病学会誌 Diabetes オンライン版に掲載されました。

**【掲載論文】**

(著者)

Fei Lan\*, Hirofumi Misu\*, Keita Chikamoto, Hiroaki Takayama, Akihiro Kikuchi, Kensuke Mohri, Noboru Takata, Hiroto Hayashi, Naoto Matsuzawa-Nagata, Yumie Takeshita, Hiroyo Noda, Yukako Matsumoto, Tsuguhito Ota, Toru Nagano, Masatoshi Nakagen, Ken-ichi Miyamoto, Kanako Takatsuki, Toru Seo, Kaito Iwayama, Kunpei Tokuyama, Seiichi Matsugo, Hong Tang, Yoshiro Saito, Satoshi Yamagoe, Shuichi Kaneko, and Toshinari Takamura (\*equal contribution)

(蘭 菲, 御簾 博文, 近本 啓太, 高山 浩昭, 菊地 晶裕, 毛利 研祐, 高田 昇, 林 寛人, 長田 直人, 竹下 有美枝, 野田 浩代, 松本 優香子, 太田 嗣人, 長野 享, 中源 雅俊, 宮本 謙一, 高月香菜子, 瀬尾 亨, 岩山 海渡, 徳山 薫平, 松郷 誠一, 唐 紅, 斎藤 芳郎, 山越 智, 金子 周一, 篁 俊成).

(論文名)

LECT2 functions as a hepatokine that links obesity to skeletal muscle insulin resistance

(LECT2 は肥満と骨格筋インスリン抵抗性を結ぶヘパトカインとして機能する)

(掲載誌)

**Diabetes** (オンライン版)

**【研究内容に関する問い合わせ】**

御簾 博文 (みす ひろふみ)

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

特任助教

TEL: 076-265-2234

E-mail: hmisu@m-kanazawa.jp

広報担当

廣田 典之 (ひろた のりゆき)

金沢大学広報戦略室

TEL: 076-264-5024

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

木谷 麻衣子 (きだに まいこ)

金沢大学医薬保健系事務部総務課医学総務係

TEL: 076-265-2109

E-mail: t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp

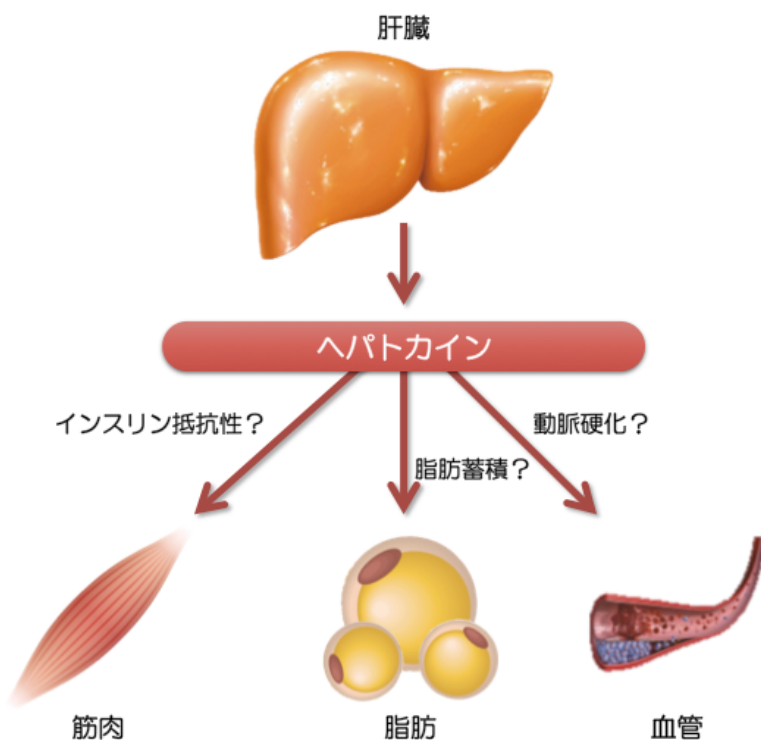
## 【研究概要】

研究グループはこれまでに、肝臓が生体内最大の活性物質の産生工場であることに注目し、肝臓由来の分泌タンパク“ヘパトカイン”が様々な疾患の原因になっているのではないかと考えて研究をすすめてきました(図1)。研究グループは今回、肥満に関連した肝臓由来ホルモンを探索し、以下のことを明らかにしました。

1. 人間ドック受診者において、肥満が強いほど分泌タンパクである LECT2 の血中濃度が高まっている(図2)。
2. マウスに高カロリーな高脂肪食を食べさせたところ、1週間後から血中 LECT2 濃度が上昇する(図3)。
3. LECT2 を先天的に欠損したマウスでは、糖およびインスリン負荷時に血糖値が低く、骨格筋でのインスリンシグナルがよく伝わっている。(図4)。
4. 試験管内で培養した骨格筋細胞を、LECT2 タンパクと培養すると、インスリンのシグナル伝達が障害され”インスリン抵抗性”が誘導される。

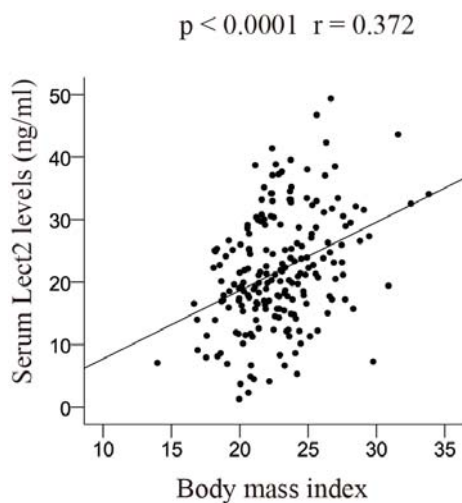
以上の結果から、肥満者では LECT2 が肝臓から過剰に分泌されること、過剰の LECT2 が筋肉でインスリン抵抗性を起こすことで糖尿病になりやすくなることが明らかになりました(図5)。肝臓での LECT2 の産生を落とす薬剤や、筋肉での LECT2 の作用を落とす薬剤を見つけることが、新しい糖尿病治療薬の開発につながると考えられます。

## <参考図>



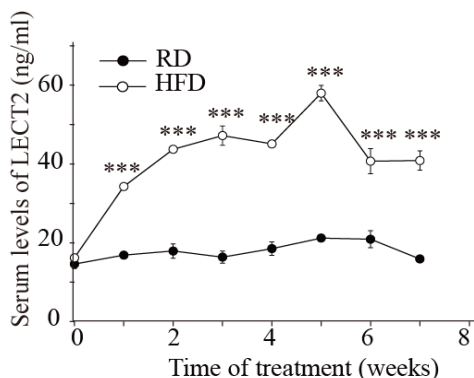
**図1 肝臓由来ホルモンである“ヘパトカイン”が生活習慣病をつくる**

肝臓から血液へと流れ出た“ヘパトカイン”が、全身を巡って様々な病気の原因となる。



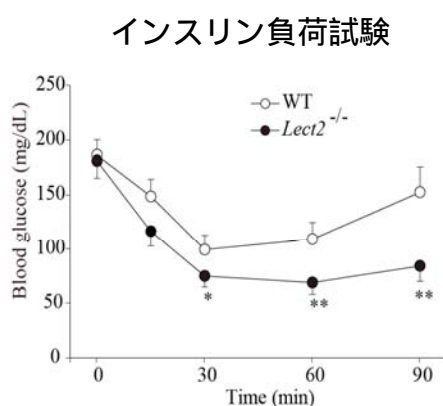
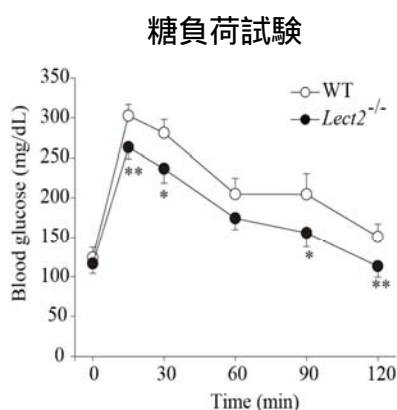
**図2 BMI と血中 LECT2 濃度の正相関**

人間ドック受診者の血中 LECT2 濃度を ELISA 法で測定した。その結果，肥満の程度(BMI)が強いほど LECT2 濃度が高まる。

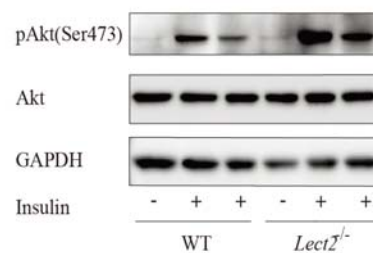


**図3 高脂肪食を食べさせたマウスの血中 LECT2 濃度**

マウスに高カロリーな高脂肪食(High fat diet, HFD)を食べさせたところ，摂食 1 週間後から血中 LECT2 濃度が上昇した。普通食 (Regular diet, RD) を食べたマウスでは血中 LECT2 濃度は不変であった。

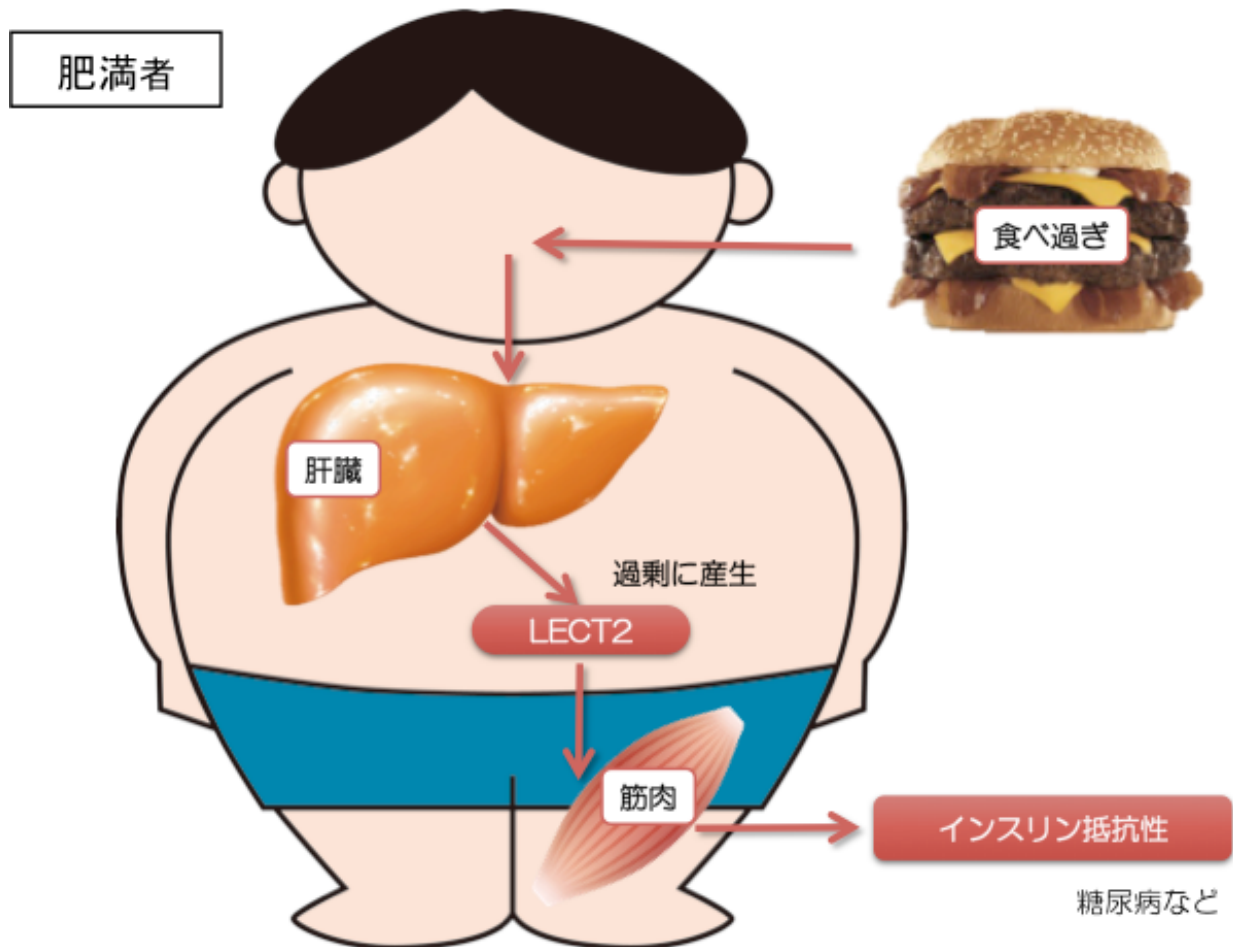


**筋でのインスリンシグナル**



**図4 LECT2 欠損マウスの耐糖能**

LECT2 を先天的に欠損したマウスを作成し，糖の処理能力を評価した。LECT2 欠損マウスでは糖およびインスリン負荷時に血糖は低値であり，骨格筋のインスリンシグナルが高まっていた。



**図5 LECT2は肥満とインスリン抵抗性をつなぐヘパトカインである**

肥満状態では、高脂肪食の摂取にตอบสนองして肝臓がヘパトカインである LECT2 を過剰に分泌する。過剰に産生された LECT2 は骨格筋でインスリン抵抗性を誘導する。インスリン抵抗性の結果、肥満者は糖尿病を代表とする各種疾患に罹患しやすくなると考えられる。

**【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. LECT2 (leukocyte cell-derived chemotaxin 2)

LECT2 は、主に肝臓でつくられる分泌タンパクであり、国立感染症研究所の山越らによってヒトの免疫細胞である好中球を活性化する因子として同定された。慢性関節リウマチなどの自己免疫性疾患や肝臓がん発症と関連することがこれまでに報告されていたが、これまで

に LECT2 と肥満や代謝性疾患との関連は不明であった。

今回の研究ではじめて、肥満の方で血液中の LECT2 濃度が上昇すること、LECT2 が筋肉でインスリン抵抗性を誘導することで血糖値を上昇させる働きを持つことが明らかになった。