

[Press Release]

**肝臓が血糖を上げるホルモンをつくることを発見し、ヘパトカインと命名！
-糖尿病、メタボの発症における肝臓中心仮説を提唱-**

金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学の金子 周一 教授、篁 俊成 准教授、御簾 博文 特任助教らは、肝臓が血糖値を上げるホルモンをつくっていることを発見し、このホルモンをヘパトカイン^{注1)}と命名しました。

生活習慣の近代化に伴う糖尿病、高血圧やメタボリックシンドロームなどの生活習慣病の増加は社会的に大きな問題となっています。日本人には肥満が軽度な人にも生活習慣病が多いことから、脂肪組織以外の臓器も生活習慣病に関与していると推定されてきましたが、その詳細は今まで明らかではありませんでした。

金子教授らは今回、ヒトの包括的遺伝子解析^{注2)}を利用して、糖尿病患者の肝臓ではセレノプロテインP^{注3)}が多く発現していることを発見しました。マウスの実験から、セレノプロテインPは血糖低下ホルモンであるインスリンの効きを悪くするインスリン抵抗性^{注4)}を引き起こすことで、血糖値を上げるホルモンであることを見出しました。また、肝臓でのセレノプロテインP産生にブレーキをかけることで、糖尿病で認められる高血糖を改善できることがマウスの実験から明らかになりました。研究グループは、このような肝臓由来ホルモンを総称して『ヘパトカイン』と呼び、糖尿病、メタボの成因に肝臓が重要な役割を果たしている可能性を提唱しました。

今後、ヘパトカインのひとつであるセレノプロテインPを標的にした新しい糖尿病の治療・診断法の開発が期待されます。

本研究成果は、2010年11月3日（米国東部時間）発行の米国科学雑誌『Cell Metabolism（セル・メタボリズム）』に掲載されました。

<日 時>

2010年11月5日（金）10時00分～10時50分

<発表者>

金沢大学医薬保健研究域医学系	恒常性制御学	教授	金子周一
同		准教授	篁 俊成
金沢大学大学院	地域連携腫瘍内科学	特任助教	御簾博文

<会場>

金沢大学医学部十全講堂 2階会議室

<研究の背景と経緯>

近年日本では、脂肪摂取量の増加、運動量の低下などの生活習慣の近代化に伴って、糖尿病、高血圧、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病が急増しており、その発病予防を目的として特定検診も行われています。その学問的な背景として、内臓にたまった脂肪細胞が、アディポカインと呼ばれる多彩な生理活性物質を放出することで、いろいろな病気が発病すると考えられています。しかし、日本人には肥満が軽度な人にも生活習慣病が多いことから、脂肪組織以外の臓器も生活習慣病に関与していると推察されてきましたが、その詳細は今まで明らかではありませんでした。

<研究の内容>

金子教授らは今回、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、肝臓由来のホルモ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ました（図1）。研究グループは今回、糖尿病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. 包括的遺伝子解析の結果から、分泌タンパクであるセレノプロテインPのヒト肝臓での遺伝子発現量が、インスリン抵抗性の程度や高血糖の程度と相関していることを見出しました（図2）。
2. 糖尿病患者さんの血中セレノプロテインP濃度は高く、その値は血糖値と相関することがわかりました（図3）。
3. 精製したセレノプロテインPを打ち込んだマウスは、血糖値が上昇することがわかりました（図4）。
4. 精製したセレノプロテインPを打ち込んだマウスは、インスリンを注射しても血糖値がさがりにくく、インスリン抵抗性が生じていることがわかりました（図5）。
5. 肝臓でのセレノプロテインPの産生を抑えると肥満糖尿病マウスの血糖値が良くなることがわかりました（図6）。

以上の結果から、セレノプロテインPは、インスリン抵抗性を起こして血糖値をあげる肝臓由来ホルモンであることが明らかとなりました（図7）。研究グループは、このような多彩な機能を持つ肝臓由来ホルモンを総称して『ヘパトカイン』と呼ぶことを提唱しました。本研究の内容は、米国医学雑誌『Cell Metabolism』の表紙を飾ることになりました（図8）。

<今後の展開>

セレノプロテインPは血糖値を上げるヘパトカインですので、食べ物が十分なかった飢餓の時代においては、低栄養による低血糖から人体を守っていたのかもしれませんが。しかし、飽食の時代といわれる現代においては、過剰なセレノプロテインPはインスリン抵抗性を起こして血糖値を上昇させることで、糖尿病や血管病などの病気を引き起こしているものと思われます。

したがって、肝臓での過剰なセレノプロテインPの産生にブレーキをかける薬、あるいはセレノプロテインPの作用を弱める薬を探すことが、新しい糖尿病やメタボの薬の開発につながると期待されます。

また、血液中のセレノプロテインP濃度を測ることで、糖尿病になりやすい体質の方を早期に発見できるようになるかもしれません。

<参考図>

肝臓が産生する”ヘパトカイン”が生活習慣病に及ぼす可能性

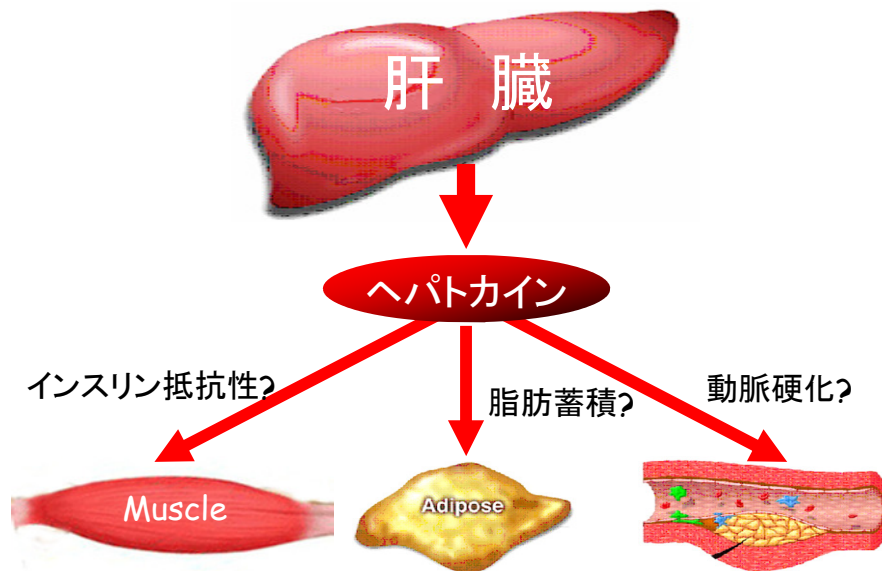


図1 肝臓由来ホルモンである“ヘパトカイン”が生活習慣病をつくる

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。

血糖値と肝遺伝子発現量が相関する ヘパトカインとして セレノプロテインPを同定した

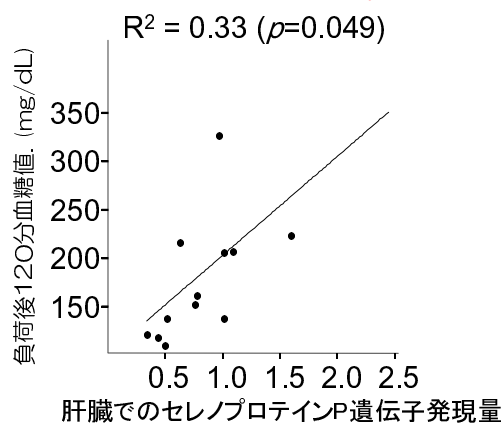


図2 血糖値と肝臓でのセレノプロテインP 遺伝子発現量の相関

ヒトの肝臓に発現する遺伝子数万種類を、DNA チップ法で一気に解析した。その結果、セレノプロテイン P 遺伝子の発現が、血糖値と相関していることを発見した。



糖尿病患者の血中セレノプロテインP濃度は高く、その値は血糖値と相関する。

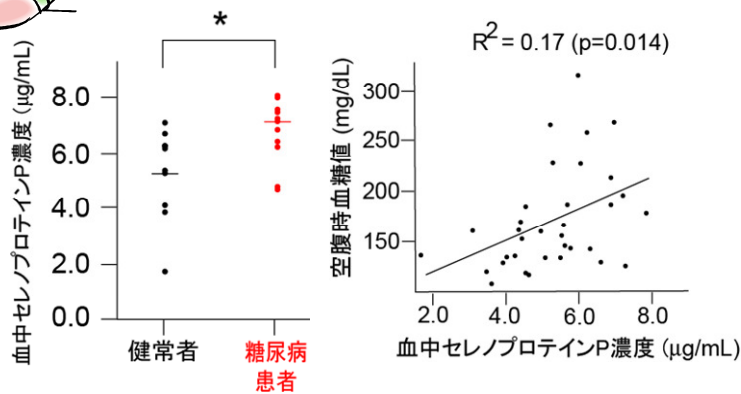
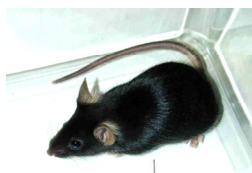


図3 糖尿病患者さんの血中セレノプロテインP濃度

糖尿病患者さんの血中セレノプロテインP濃度は高く、その値は血糖値が高いほど高かった。

セレノプロテインPを打ち込んだマウスは血糖値が上昇する



セレノプロテインP

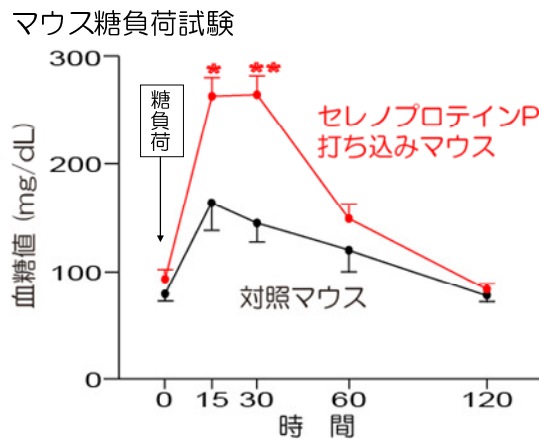
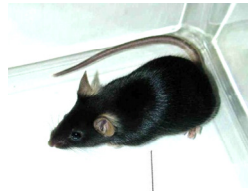


図4 セレノプロテインP 打ち込みマウスの高血糖

セレノプロテインPタンパクを精製し、マウスに打ち込みをおこなった。セレノプロテインP 打ち込みマウスに糖負荷試験をすると、負荷後の血糖値は 250 mg/dL 以上へ劇的に上昇した。

**セレノプロテインPを打ち込んだマウスは
インスリンが効かない
(インスリン抵抗性が生じる)**



セレノプロテインP

マウスインスリン負荷試験

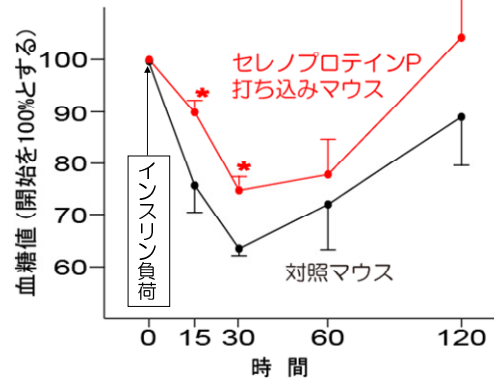


図5 セレノプロテインP 打ち込みマウスのインスリン抵抗性

セレノプロテイン P 打ち込みマウスに血糖低下ホルモンであるインスリンの注射をおこなった。セレノプロテイン P 打ち込みマウスはインスリン注射の効きが悪くなかなか血糖値が下がらず、インスリン抵抗性が生じていた。

**肝臓でのセレノプロテインPの産生を抑えると
肥満糖尿病マウスの血糖値が良くなる
(セレノプロテインPを標的とした遺伝子治療)**

肥満
糖尿病マウス



セレノプロテインP
を抑えるsiRNA

マウス糖負荷試験

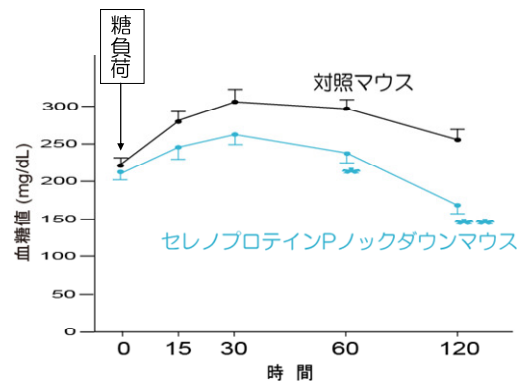


図6 セレノプロテインP 抑制による糖尿病マウスの血糖値の改善

肥満で糖尿病をもつ KKAY マウス (写真左の茶色のマウス)に、siRNA と呼ばれる薬液を注射し、肝臓でのセレノプロテイン P の産生にブレーキをかけた。肝臓でセレノプロテイン P 産生を抑制したマウスでは、負荷後の血糖値が 100 mg/dL 程度改善した。

セレノプロテインPの過剰産生は インスリン抵抗性と高血糖を引き起こす！！

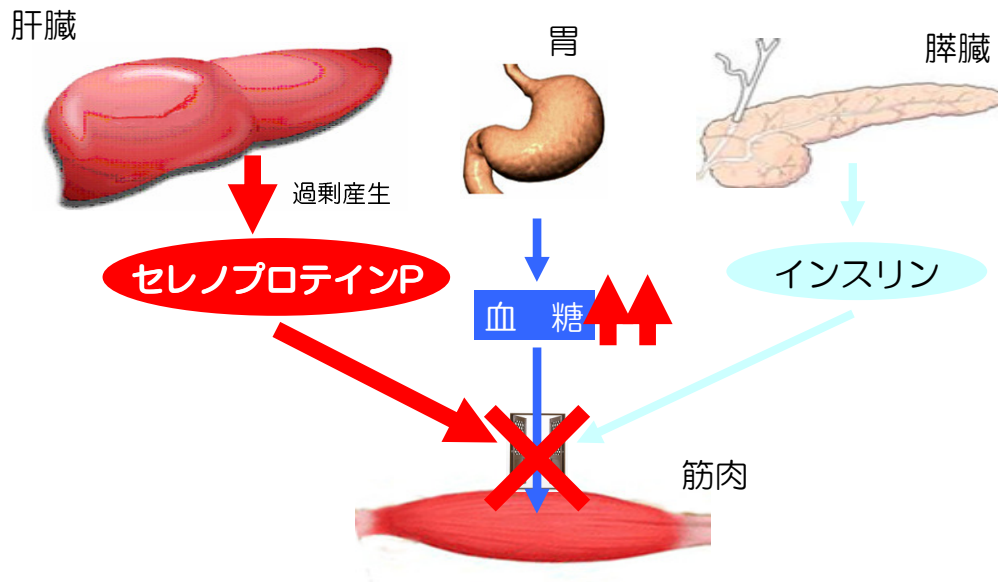


図7 肝臓でのセレノプロテインP過剰産生によるインスリン抵抗性と高血糖

通常では、食べ物から吸収されて血液中の糖分が上昇すると、膵臓からインスリンと呼ばれるホルモンが分泌され、筋肉で糖が通る扉である GLUT4 (Glucose transporter 4) を開く。その結果、血糖値は、糖が筋肉の中に入っていくことで低下する。

2型糖尿病の患者さんでは、肝臓でセレノプロテインPが過剰に産生されており、このセレノプロテインPがインスリン抵抗性を起こし、“糖が通る扉を開きにくくする”ことで、血糖値が上昇する。

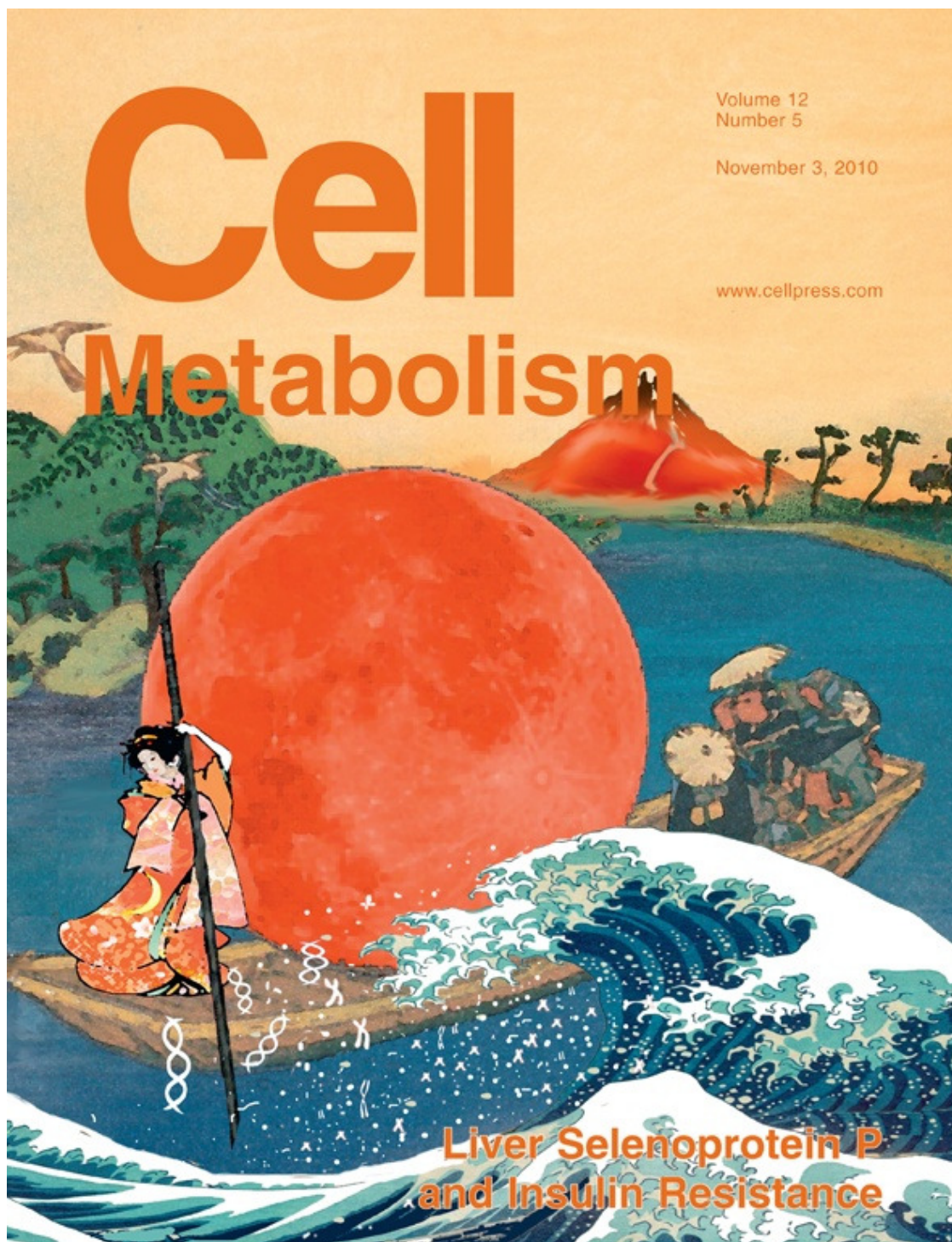


図 8 本研究掲載号の Cell Metabolism の表紙

富士山の方から、月と女神を運ぶ船が流れてきて、大きな波を起こしている。富士山は肝臓を、月を運ぶ船はセレノプロテイン P を、大きな波が高血糖をあらわしている。波の粒が染色体になっているのは、膨大な数の候補の中から、包括的遺伝子解析を用いてセレノプロテイン P を見つけ出したことを意味する。なお、“月と女神を運ぶ船” がセレノプロテイン P を意味するのは、微量元素で

あるセレンがギリシャの月の女神セレーネにちなんで命名されたことによる。

<用語解説>

注 1) ヘパトカイン

今回、研究グループは、肝臓からつくられたホルモんで、血液を介して全身で様々な作用を発揮するものを総称して、“ヘパトカイン”と呼ぶことを提唱した。肝臓をあらわす接頭語“Hepato”と、作動物質という意味をあらわす“kine”という言葉を組み合わせて”Hepatokine (ヘパトカイン)”と名づけた。

注 2) 包括的遺伝子解析

ある組織における遺伝子の発現を、何万種類という単位で一気に調べる方法のことをいう。SAGE (Serial gene expression analysis)法や DNA チップ法がその代表である。

注 3) セレノプロテイン P

セレノプロテイン P は、主に肝臓からつくられる分泌タンパクであり、ヒトの血液中にはセレノプロテイン P が 4~5 $\mu\text{g/mL}$ と大量に存在している。セレノプロテイン P は、必須微量元素であるセレン (Se) を多く含んでおり、セレンを肝臓から全身へと輸送するホルモンであることが報告されてきた。しかしながら、セレノプロテイン P が血糖値やインスリン感受性に及ぼす影響はこれまでまったく報告がなかった。

今回の研究ではじめて、糖尿病の患者さんで血液中のセレノプロテイン P が増えていること、セレノプロテイン P が血糖値を上昇させるホルモンであることが明らかになった。

なお最近になって、食べ物やサプリメントを通じてセレンを過剰に摂取すると糖尿病になりやすくなるとする臨床研究が相次いでおり、セレンと糖尿病の関係についても注目されている。

注 4) インスリン抵抗性

糖尿病の患者さんやメタボリックシンドロームの方では、血糖値をさげるホルモンであるインスリンの効きが悪くなっていることが知られており、この現象は“インスリン抵抗性”と呼ばれている。インスリン抵抗性状態では、血糖値が上がりやすくなるのみならず、“高血圧”“脂質異常”“動脈硬化”などの高血糖以外の様々な病気が起こることが明らかとなっており、インスリン抵抗性は重要な創薬のターゲットの一つである。

<論文名>

“A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance”

(肝臓由来分泌タンパクであるセレノプロテインPは、インスリン抵抗性の原因となる)

<発表雑誌>

Cell Metabolism オンライン版

URL : <http://www.cell.com/cell-metabolism/home>

<本研究のお問い合わせ先>

金子 周一 (カネコ シュウイチ)

金沢大学 医薬保健研究域 医学系 恒常性制御学 教授

E-mail : skaneko@m-kanazawa.jp

920-8641 石川県金沢市宝町 13-1

Tel 076-265-2233; Fax 076-234-4250

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

E-mail : ttakamura@m-kanazawa.jp

920-8641 石川県金沢市宝町 13-1

Tel 076-265-2233; Fax 076-234-4250