

課題番号 : 28指1202  
研究課題名 : FSTL3/Activin B axisによる糖代謝制御機構の解明と画期的糖尿病治療薬の開発  
主任研究者名 : 植木浩二郎  
分担研究者名 : 小林直樹、生島芳子

キーワード : FSTL3、Activin B、FGF21、糖尿病、肥満、糖新生、インスリン抵抗性

研究成果 :

我が国の糖尿病患者の平均 BMI は 25 程度である。これまでの肥満動物モデルを用いた研究はヒトで言えば高度肥満に当たり、それらの結果をそのまま我が国の糖尿病患者の病態理解や治療に応用することは不適切と考えられる。そこで、我々は、肥満のごく初期から発現が上昇するアディポカインが糖尿病病態の鍵分子ではないかとの仮説の元に、非肥満から軽度肥満の日本人脂肪組織の網羅的発現解析により、軽度肥満の段階から特に内臓脂肪での発現が上昇する FSTL3 を同定した。FSTL3 は、それ自身活性を持たないが、TGF  $\beta$  superfamily 蛋白に結合してその作用を阻害する分子である。そこで、いくつかの TGF  $\beta$  superfamily 蛋白を検討した結果、Activin B が強い血糖降下作用を持ち、FSTL3 がそれを阻害することを見いだした。我々は既に、Activin B が①インスリン作用とは独立に肝臓での糖新生を抑制すること、②PPAR  $\alpha$  の作用とは独立に絶食時の FGF21 の産生・分泌を増大させインスリン感受性を亢進させること、③  $\beta$  細胞におけるインスリン分泌を増大させること、等を見いだしている。

近年、様々な分泌因子がパラクライン・エンドクラインの作用で生体のエネルギー恒常性が維持されていることが示され、またそのネットワークの破綻が糖尿病・代謝性疾患の一因となっていることが示されてきたが、未だその全容解明には至っていない。

これまでに我々の研究グループでは、非糖尿病肥満から発現が上昇するアディポカインが糖尿病・代謝性疾患病態の鍵分子ではないかとの仮説の元に、非肥満から軽度肥満の日本人脂肪組織の網羅的発現解析を実施し、軽度肥満の段階から特に内臓脂肪での発現が上昇する FSTL3 を同定した。FSTL3 はそれ自身活性を持たないが、TGF  $\beta$  ファミリーリガンドに結合してその作用を阻害する分子として知られていた。そこで、FSTL3 の内因性の標的分子であると考えられる Activin について検討したところ、Activin B が強い血糖降下作用を持ち、FSTL3 がそれを阻害することを見いだした。

さらに検討を進め、Activin B が肝臓において食餌摂取により発現がコントロールされていることを見出し、Activin B シグナルが糖・エネルギー代謝のコントロールに重要であることが示唆された。Activin B の機能解析を進め、①インスリン非依存的な肝糖新生抑制、②FGF21 の産生・分泌の増大によるインスリン感受性亢進、③グルコース応答性インスリン分泌反応の増大を認め、これらの結果として血糖降下作用を示すことを新たに見出している。また、肝細胞における Activin B のシグナル伝達経路を検討したところ、従来知られていた Acvr1b(ALK4)を介した Smad2/3 経路の活性化に加えて、Acvr1(ALK2)あるいは Bmpr1a(ALK3)を介した Smad1/5/8 経路をも活性化することが分かった。

このような経緯から、Activin B は栄養・エネルギー摂取に応答し、生体恒常性を維持する分子ネットワークの一端を担う肝臓由来分泌因子 Hepatokine の一種であると考えられた。また、上記の結果から、Activin B による血糖降下作用は、これまでの糖尿病治療薬の薬理作用とは異なる特徴をもつものであり、その分子メカニズムは既知の情報から説明できない新規の糖・エネルギー代謝制御メカニズムによるものである可能性が高いと考えられた。したがって、この制御機構の中心的な分子メカニズムを解明し、エネルギー恒常性ネットワークの一端を明らかにすることで、新たな創薬標的を創出に資するものであると考えられる。

Subject No. : 28 指 1202

Title : Novel Mechanism of Glucose Homeostasis by Fstl3/Activin axis and Development of Innovative Treatment for Diabetes

Researchers : Kohjiro Ueki, Naoki Kobayashi, Yoshiko Ikushima

Key word : Diabetes, Activin, Fstl3, Insulin resistance, Insulin secretion

Abstract :

Activins, members of TGF $\beta$  superfamily proteins, are known to play pivotal roles in the reproductive and developmental processes and their variety of functions have recently been explored in many cell types, while the role in glucose metabolism is poorly understood.

In the current study, we aimed to elucidate how Fstl3 and Activins regulates glucose homeostasis in mice.

The achievements during the study period were as follows:

- 1) Overexpression of Activin B significantly reduces blood glucose levels in both obese diabetic mice and insulin deficient diabetic mice, while this effect is completely canceled by co-administration of FSTL-3, known as an inhibitory molecule for TGF $\beta$  superfamily proteins.
- 2) Activin B exerts glucose lowering effects via induction of FGF21 through the canonical pathway, suppression of gluconeogenesis and increased insulin secretion through the non-canonical pathway.
- 3) Although expression of Activin B is not altered by obesity, expression of FSTL-3 in adipocytes, is increased by obesity and strongly correlates with BMI and insulin resistance in mice and humans. Indeed, suppression of FSTL-3 markedly improves glucose homeostasis in obese mice.

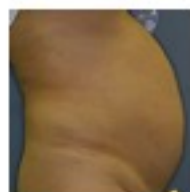
Taken together, Activin B produced by the liver contributes to the maintenance of the glucose levels and insulin sensitivity under the lean condition and obesity increases the production of FSTL3 thereby suppressing the functions of Activin B leading to insulin resistance and dysregulation of glucose homeostasis.

# 軽度肥満により発現変動する新規アディポカインの探索

やせからBMI30程度(平均BMI 22.2)までを中心とする200例以上の脂肪組織を採取

脂肪吸引術・皮弁形成術・早期胃癌・大腸癌など

皮下・内臓脂肪・血清・DNA



BMI  
血糖値  
インスリン値

腹囲  
脂質

ゲノム情報

臨床情報

発現情報

シグナルペプチドを持つアディポカイン候補分子を抽出

軽度肥満での糖代謝悪化の責任因子・バイオマーカーの同定

糖代謝悪化予測バイオマーカーとしての有用性の確認

化合物スクリーニングによる創薬シーズの探索

検証

アッセイ系の確立

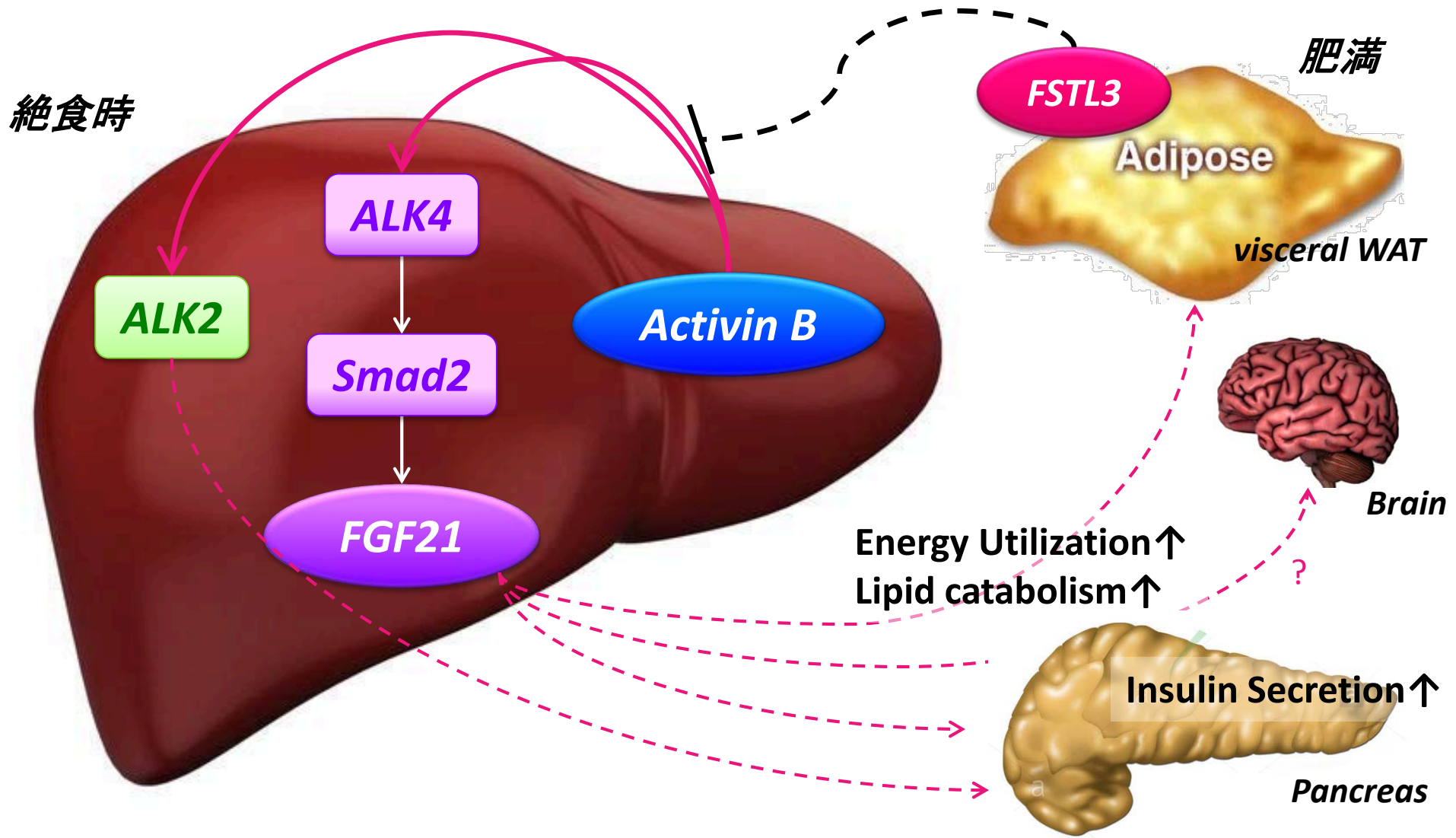
シグナル伝達・発現調節の解析

モデル動物における機能解析

Activin B KOマウスなど

FSTL3とそのターゲット  
Activin Bの同定

# Fstl3/Activin Bによる糖代謝制御



Activinシグナルによる新たなエネルギー代謝制御機構の存在が示唆される

課題番号 : 28指1202  
研究課題名 : Activin Bによる糖代謝制御機構の解明  
主任研究者名 : 植木 浩二郎  
分担研究者名 : 小林 直樹

キーワード : Activin B、FGF21、糖尿病、肥満、糖新生、インスリン抵抗性

研究成果 :

我が国の糖尿病患者の平均 BMI は 25 程度である。これまでの肥満動物モデルを用いた研究はヒトで言えば高度肥満に当たり、それらの結果をそのまま我が国の糖尿病患者の病態理解や治療に応用することは不適切と考えられる。そこで、我々は、肥満のごく初期から発現が上昇するアディポカインが糖尿病病態の鍵分子ではないかとの仮説の元に、非肥満から軽度肥満の日本人脂肪組織の網羅的発現解析により、軽度肥満の段階から特に内臓脂肪での発現が上昇する FSTL3 を同定した。FSTL3 は、それ自身活性を持たないが、TGF $\beta$  superfamily 蛋白に結合してその作用を阻害する分子である。そこで、いくつかの TGF $\beta$  superfamily 蛋白を検討した結果、Activin B が強い血糖降下作用を持ち、FSTL3 がそれを阻害することを見いだした。

本研究においては主に、Activin B の作用機序および Activin B の制御について検討し、以下に示す新たな知見を得ている。

1) Activin B による糖新生抑制メカニズム :

Activin B を肝臓で過剰発現させると、肝臓での糖新生が抑制される。また、培養肝細胞に添加すると、糖新生関連遺伝子の発現が抑制されることから、この作用はインスリン感受性の亢進などを介さない肝細胞への直接作用であることが示されている。また、Activin B が、従来知られていた ALK4/ALK7 $\rightarrow$ Smad2/Smad3 経路だけではなく、少なくとも肝細胞においては ALK2/3/6 $\rightarrow$ Smad1/8 経路をも活性化できることを見だし、Activin B による肝糖新生の抑制が ALK2 経路によって制御されていることを明らかにした。

2) Activin B による FGF21 産生メカニズムの解明 :

Activin B を肝臓で過剰発現させると、肝臓での FGF21 産生が顕著に増加し、また Activin B の発現を低下させることで FGF21 の産生が有意に低下することを見いだしている。また、Activin B による FGF21 の発現誘導が ALK4 経路によって制御されていることを見出した。

3) Activin B 発現調節メカニズムの解明 :

これまでの検討から、Activin B は絶食時に肝臓での発現が増大し、摂食によって抑制されることを見いだしている。Activin B の発現制御が絶食時反応において重要であるグルカゴンのシグナルには影響を受けず、脂肪酸によって制御される可能性を示唆するデータを得ている。

4) Activin B によるインスリン分泌亢進メカニズムの解明 :

Activin B を肝臓で過剰発現させマウスにグルコース負荷試験を実施し、その際の血中インスリン濃度を測定したところ、対照マウスと比較して、優位に血中インスリン濃度は増加した。ActivinB 投与したマウスにおけるグルコース応答性インスリン分泌の亢進と関連する可能性のある分子を網羅的発現解析により探索・同定するため準備を進めている。

課題番号 : 28指1202

研究課題名 : Activin Bによるインスリン分泌亢進メカニズムの解明と画期的糖尿病治療薬の開発

主任研究者名 : 植木 浩二郎

分担研究者名 : 生島 芳子

キーワード : Activin B、FGF21、糖尿病、肥満、糖新生、インスリン抵抗性

研究成果 :

我が国の糖尿病患者の平均 BMI は 25 程度である。これまでの肥満動物モデルを用いた研究はヒトで言えば高度肥満に当たり、それらの結果をそのまま我が国の糖尿病患者の病態理解や治療に応用することは不適切と考えられる。そこで、我々は、肥満のごく初期から発現が上昇するアディポカインが糖尿病病態の鍵分子ではないかとの仮説の元に、非肥満から軽度肥満の日本人脂肪組織の網羅的発現解析により、軽度肥満の段階から特に内臓脂肪での発現が上昇する FSTL3 を同定した。FSTL3 は、それ自身活性を持たないが、TGF $\beta$  superfamily 蛋白に結合してその作用を阻害する分子である。そこで、いくつかの TGF $\beta$  superfamily 蛋白を検討した結果、Acitivin B が強い血糖降下作用を持ち、FSTL3 がそれを阻害することを見いだした。

本研究においては主に、Activin B のインスリン分泌亢進作用について検討した。

1) Activin B によるインスリン分泌亢進作用 :

Activin B を肝臓で過剰発現させマウスにグルコース負荷試験を実施し、その際の血中インスリン濃度を測定したところ、対照マウスと比較して、有意に血中インスリン濃度は増加し、Activin B によるグルコース応答性のインスリン分泌亢進作用の存在が認められた。

2) 膵 $\beta$ 細胞株を用いた直接作用の検討 :

Activin B によるインスリン分泌亢進メカニズムを、膵 $\beta$ 細胞株である MIN6 細胞および単離ラ氏島を用いて検討した。その結果、Activin B による直接的なインスリン分泌亢進作用は限定的なものであると考えられた。

3) インスリン分泌亢進作用の分子メカニズムの検討 :

1)と同様にして、肝臓における Activin B シグナルの人為的な導入により、グルコース応答性インスリン分泌が亢進することを見出し、肝臓からのシグナルが重要であることを示唆するデータを得た。

## 研究発表及び特許取得報告について

課題番号：28指1202

研究課題名：FSTL3/Activin B axisによる糖代謝制御機構の解明と画期的糖尿病治療薬の開発

主任研究者名：植木浩二郎

### 論文発表

| 論文タイトル | 著者 | 掲載誌 | 掲載号 | 年 |
|--------|----|-----|-----|---|
|--------|----|-----|-----|---|

該当なし

### 学会発表

| タイトル | 発表者 | 学会名 | 場所 | 年月 |
|------|-----|-----|----|----|
|------|-----|-----|----|----|

|                          |      |            |  |  |
|--------------------------|------|------------|--|--|
| Activin/Fstl3 による糖代謝制御機構 | 小林直樹 | 第28回分子糖尿病学 |  |  |
|--------------------------|------|------------|--|--|

