

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分子として FSTL3 を同定した。FSTL3 はそれ自身活性を持たないが、TGF β 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。

さらに検討を進めた結果、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 の機能解析を進めた結果、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明らかにした。以上から、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ている。また、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。

そこで、肝細胞における Activin B のシグナル伝達経路をさらに詳細に検討したところ、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明らかとなり、それぞれのシグナル経路が Activin B の薬理作用発現に寄与していると考えられた。また、Activin B によるグルコース応答性インスリン分泌亢進作用には、少なくとも膵 β 細胞への直接作用ではなく、肝臓における細胞内シグナル伝達経路が重要であると考えられたため、インスリン分泌制御と関連する可能性のあるメカニズムの探索・同定を進めている。

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 β 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.

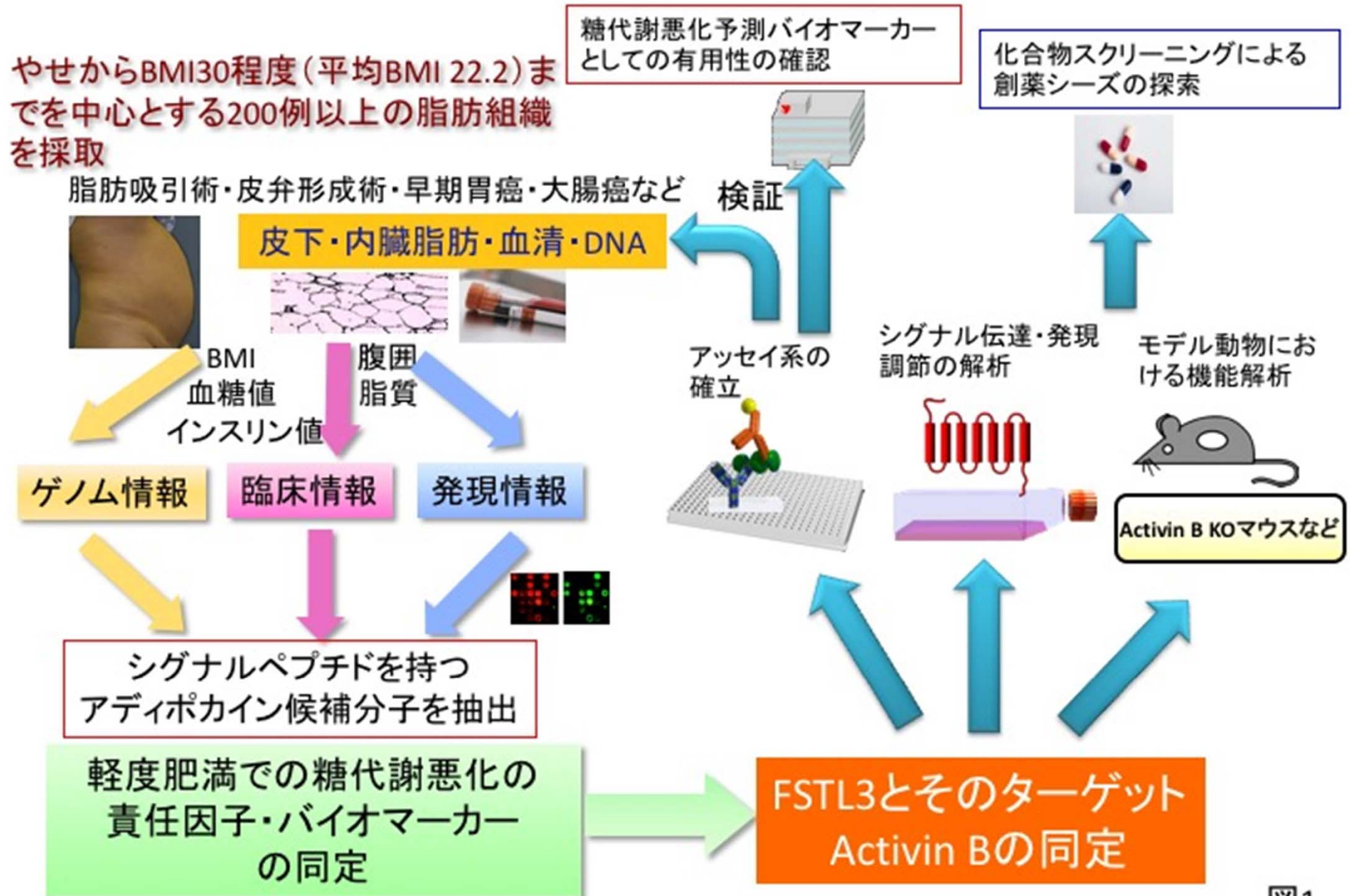
In the current study, we aimed to elucidate how Fstl3 and Activins regulates glucose homeostasis in mice.

The achievements during the study period were as follows:

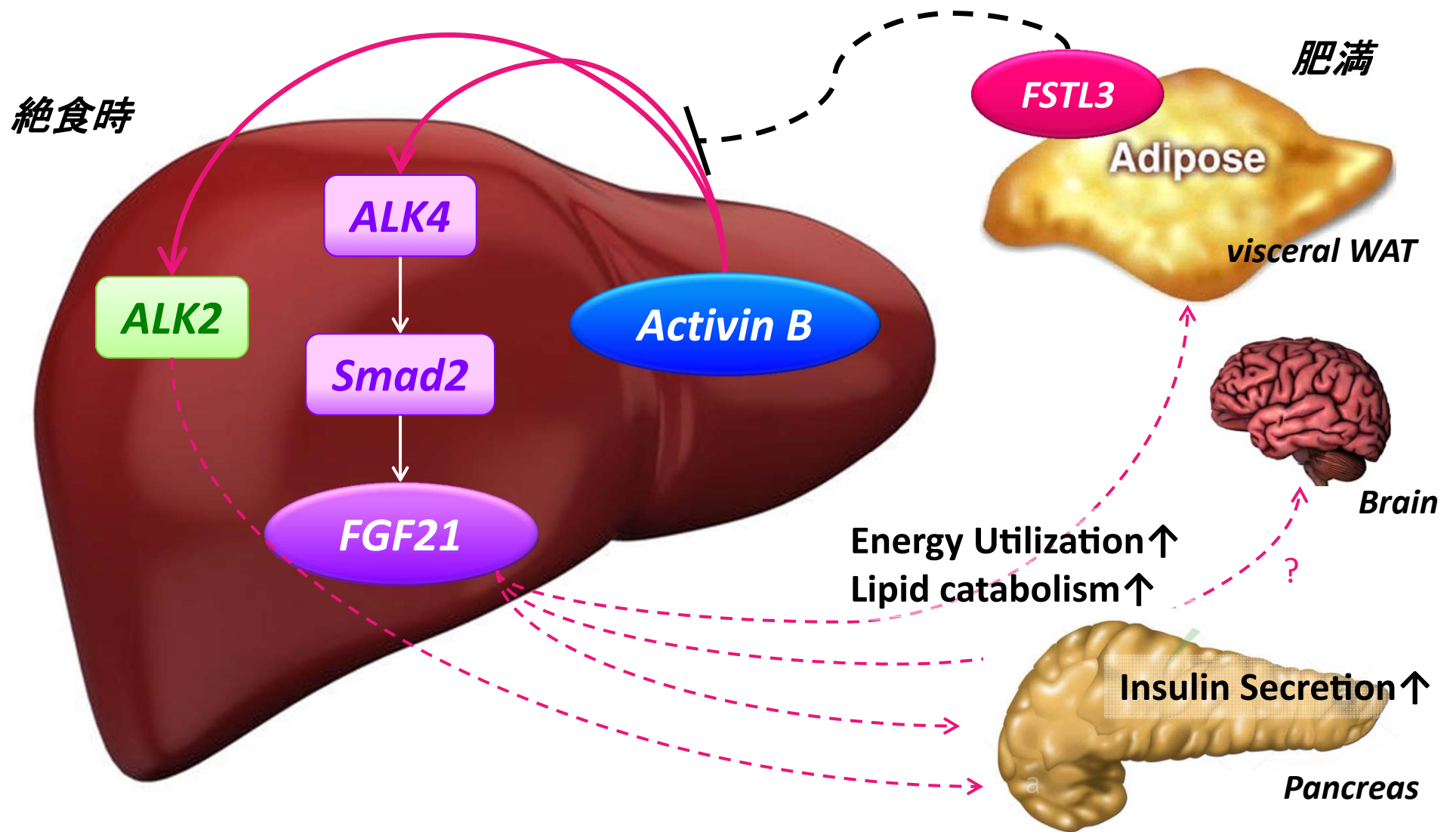
- 1) Overexpression of Activin B significantly reduces blood glucose levels in both obese diabetic mice and insulin deficient diabetic mice, while this effect is completely canceled by co-administration of FSTL-3, known as an inhibitory molecule for TGF β superfamily proteins.
- 2) Activin B exerts glucose 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



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 β 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 β 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。さらに、Activin B の作用機序を詳細に検討するため、ActivinB 過剰発現させたマウスの肝臓において網羅的発現解析を実施した。発現変動が認められた遺伝子セットを用いて GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) を行なったところ、肝機能に重要な転写因子制御下遺伝子のエンリッチが認められた。この転写因子の応答配列によるプロモーターアッセイから、転写活性はリコンビナント Activin B により抑制されることを確認された。このことから、Activin B によるこの転写活性抑制を介した作用が示唆されたため、さらに検討を進めることで Activin B 作用の分子メカニズムの実態を明らかにする。

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。PPAR α は絶食によって活性化し、FGF21 の誘導に関与することが知られていることから、肝臓での Activin B 発現に対する PPAR α 活性化の影響を検討した。PPAR α 活性化剤 Wy-14, 643 投与により、肝臓における Fgf21 の誘導は観察されたが、Activin B の発現は影響を認めなかった。しかし一方で、別の検討から 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、有意に血中インスリン濃度は増加した。この分子機序について検討するため、1) の検討から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の探索・同定を進めている。

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 β 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 β 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 β 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 β 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 :

別に検討した結果から、肝臓におけるActivin Bは肝臓において複数の細胞内シグナル伝達経路を活性化する可能性が示唆された。そこで、肝臓においてActivin Bシグナルを人為的に活性化させたところ、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た。上記2)の結果を考え合わせると、Activin Bによるグルコース応答性インスリン分泌亢進作用には、肝臓における細胞内シグナル伝達経路が重要であると考えられた。この分子機序について検討するため、ActivinB過剰発現させたマウスの肝臓において網羅的発現解析を実施し、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の探索・同定を進めている。

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
(投稿中) Hepatic Activin B controls glucose metabolism				
The RNA Methyltransferase Complex of WTAP, METTL3, and METTL14 Regulates Mitotic Clonal Expansion in Adipogenesis.	Kobayashi M, et al.	Mol. Cel. Biol.	in press	2018
Hepatic IRS1 and β -catenin expression is associated with histological progression and overt diabetes emergence in NAFLD patients.	Enooku K, et al.	J Gastroenterol.	in press	2018
Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial.	Ueki K, et al.	Lancet Diabetes Endocrinol.	5(12):951-964.	2017
CD206+ M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte progenitors.	Nawaz A, et al.	Nat. Commun.	8(1):286	2017
Dual Regulation of Gluconeogenesis by Insulin and Glucose in the Proximal Tubules of the Kidney.	Sasaki et al.	Diabetes	66(9):2339-2350.	2017

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Activin B - Fstl3 Axis Regulates Glucose Metabolism	小林直樹	第61回 日本糖尿病学会年次学術集会	千代田区	2018年5月
Activin B/FSTL3 axis controls glucose homeostasis	植木浩二郎	第38回日本肥満学会	大阪市	2017年10月
Activin Bによる糖・エネルギー代謝制御機構の解明	小林直樹	第6回 Front Runner of Future Diabetes Research (FFDR) 研究発表会	文京区	2017年7月
J-DOIT: a multifactorial intervention trial for prevention of macrovascular complications and mortality	植木浩二郎	53rd EASD Annual Meeting	リスボン (ポルトガル)	2017年8月
Activin/Fstl3 による糖代謝制御機構	小林直樹	第31回 糖尿病肥満動物学会	横浜市	2017年2月
Role of Activin B as a novel hepatokine in the regulation of glucose homeostasis.	植木浩二郎	The Max Planck Institute for Metabolism Research	ケルン (ドイツ)	2017年1月

研究発表及び特許取得報告について

Activin/Fstl3 による糖代謝制御機構	小林直樹	第28回分子糖尿病学シンポジウム	富山市	2016年12月
Role of activating B/FSTL3 axis in the control of glucose homeostasis	植木浩二郎	11th IDF-WPR Congress/8th AASD Scientific Meeting	台北 (台湾)	2016年10月

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
「糖尿病と糖尿病合併症」	植木浩二郎	夢のメディ神殿2018	BS日テレ	2018年1月14日

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
該当なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこ