



東北大学



筑波大学
University of Tsukuba



2017年2月22日

報道機関各位

国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科
国立大学法人 東北大学東北メディカル・メガバンク機構
国立大学法人 筑波大学
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

酸化ストレスが糖尿病を引き起こすメカニズムを解明

- 酸化ストレス防御機構による肥満および糖尿病の改善作用 -

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科の宇留野 晃（うるの あきら）講師（医化学分野）、柳下陽子（やぎした ようこ）研究員（医化学分野）、山本 雅之（やまもと まさゆき）教授（医化学分野、兼東北メディカル・メガバンク機構 機構長）らは、筑波大学医学医療系の高橋 智（たかはし さとる）教授らと協力して、脳の酸化ストレスが糖尿病を発症することを見出し、そのメカニズムを解明するとともに、治療へのアプローチに繋がる知見を得ました。

これまで、脳における代謝調節の破綻が肥満や糖尿病を引き起こすことが知られていましたが、その際に酸化ストレスが果たす役割は不明でした。今回の研究成果により、脳に酸化ストレスが蓄積すると、特に、全身の代謝調節に重要な視床下部領域の神経細胞数を減少させ、血糖降下ホルモンであるインスリンや肥満抑制ホルモンであるレプチンの作用を減弱させること、それらを通して全身に肥満や糖尿病を引き起こすことがわかりました。さらに、脳の酸化ストレスを抑制することで、肥満や糖尿病を防ぐことが可能であることを明らかにしました（図1）。本研究成果から、脳の視床下部領域における酸化ストレス抑制が、糖尿病の治療標的として有用であることが示されました。

本研究成果は2017年2月21日（日本時間22日午前2時）以降に米国科学雑誌「Cell Reports」のオンライン版で公開されます。

【本研究の背景】

糖尿病は患者数が多く、重篤な合併症をひきおこす重要な代謝性疾患です。以前から、糖尿病では酸化ストレスが増加することが知られてきましたが、それがどのような役割を演じているかについては解明されていませんでした。特に、脳の視床下部は代謝調節の司令塔として重要な機能を果たしていることから、糖尿病との関連が注目されてきましたが、視床下部での酸化ストレス増加の検討はそれを解明するアプローチの難しさもあって、十分な知見が得られていませんでした。本研究では、酸化ストレスを増加させ

るための方法として、酸化ストレスを抑えるために重要なセレンを含有する一群のタンパク質（セレノプロテイン群）に着目し、以前に私たちが遺伝子組換え法により作出した、セレノプロテイン群合成に必須のセレノシステイン転移 RNA (*Trsp*) 遺伝子の発現を Cre リコンビナーゼにより特異的に低下させることのできるマウスを利用しました。また、Cre リコンビナーゼを 1) 視床下部と膵臓ランゲルハンス島に同時に発現するマウスと 2) 膵臓ランゲルハンス島のみを発現するマウスを使い分ける手法を新たに開発して、視床下部特異的な *Trsp* 遺伝子欠失による影響を解析しました。この視床下部領域で酸化ストレスを増加させたマウスは、酸化ストレスと肥満・糖尿病との関係の検討にたいへん貴重な情報を提供します。

【本研究の成果】

本研究では、上記の 2 種類の Cre リコンビナーゼ発現マウスを利用してセレノシステイン転移 RNA (*Trsp*) 遺伝子の発現を低下させたマウスを比較することにより、マウスの視床下部領域における酸化ストレスの役割の解明に成功しました。

このマウスの代謝様式を解析したところ、肥満と糖尿病を発症していることを発見しました。さらに、本マウスのホルモンの詳細な解析を行うと、インスリン抵抗性と肥満抑制ホルモンであるレプチンへの抵抗性が生じていました。すなわち、酸化ストレスが増加したマウスの脳では、視床下部領域での神経細胞死が増加した結果、代謝調節に重要なプロオピオメラノコルチン (POMC) 陽性神経^{*1}が減少していました。

ここまでの解析により、視床下部領域における酸化ストレスの増加が肥満や糖尿病を引き起こすことがわかりました。そこで、逆に、酸化ストレスを抑制することで、肥満や糖尿病が抑制できるか否かを検討しました。この仮説を検証するため、酸化ストレスから我々の体を守るための転写因子^{*2}である Nrf2 に着目し、酸化ストレスに曝露したマウスの視床下部領域で Nrf2 を活性化したところ、酸化ストレスは低下し、肥満や糖尿病の発症を予防することができました (図 2)。

これらの結果から、視床下部領域における酸化ストレスが増加すると、神経細胞の細胞死が増加し、代謝調節に重要な POMC 陽性神経が減少して、肥満や糖尿病を引き起こすことがわかりました。一方、転写因子 Nrf2 を活性化することで、視床下部領域の酸化ストレスを抑制し、肥満や糖尿病の発症が抑制できることも明らかになりました。

【今後の展望】

肥満や糖尿病には複数の原因が関与すると考えられていますが、酸化ストレスがどのように糖尿病の発症や悪化に関わるか詳しくわかっていませんでした。本研究成果は脳神経細胞の保護作用を介して、肥満や糖尿病の発症や増悪を防ぐことができることを示しています。このことから、Nrf2 を標的とした脳の酸化ストレス抑制に基づく、新しい予防・治療方法の開発が可能になるものと期待されます。

【研究について】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 (AMED-CREST) 「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究開発領域 (研究開発総括：宮坂昌之) における研究開発課題「環境応答破綻がもたらす

炎症の慢性化機構と治療戦略」(研究開発代表者：山本雅之)、AMED の創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業(創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業)、文部科学省 科学研究費補助金、公益財団法人三菱財団、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人 日本応用酵素協会の支援を受けて行われました。なお、AMED-CREST における本研究開発領域は、2015 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) より移管されたものです。

【参加研究者名】

本研究は、7 研究施設に所属する 10 名の研究者による、共同研究として実施されました。

東北大学大学院医学系研究科 医化学分野

柳下 陽子、宇留野 晃、齋藤 律水、山本 雅之

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

三枝 大輔、山本 雅之

東北大学大学院医学系研究科 先端外科学分野

福富 俊明

筑波大学大学院医学医療系 解剖学・発生学分野

高橋 智

筑波大学 生命科学動物資源センター

杉山 文博

筑波大学 生命領域学際研究センター

深水 昭吉

中国医科大学

Jingbo Pi

【用語解説】

※1 プロオピオメラノコルチン (POMC) 陽性神経

ホルモンの前駆物質であるプロオピオメラノコルチンを産生する神経細胞。
肥満抑制ホルモンであるレプチンの作用に重要な役割を果たしている。

※2 転写因子

DNA に結合して遺伝子の発現を制御するタンパク質。

脳の視床下部領域

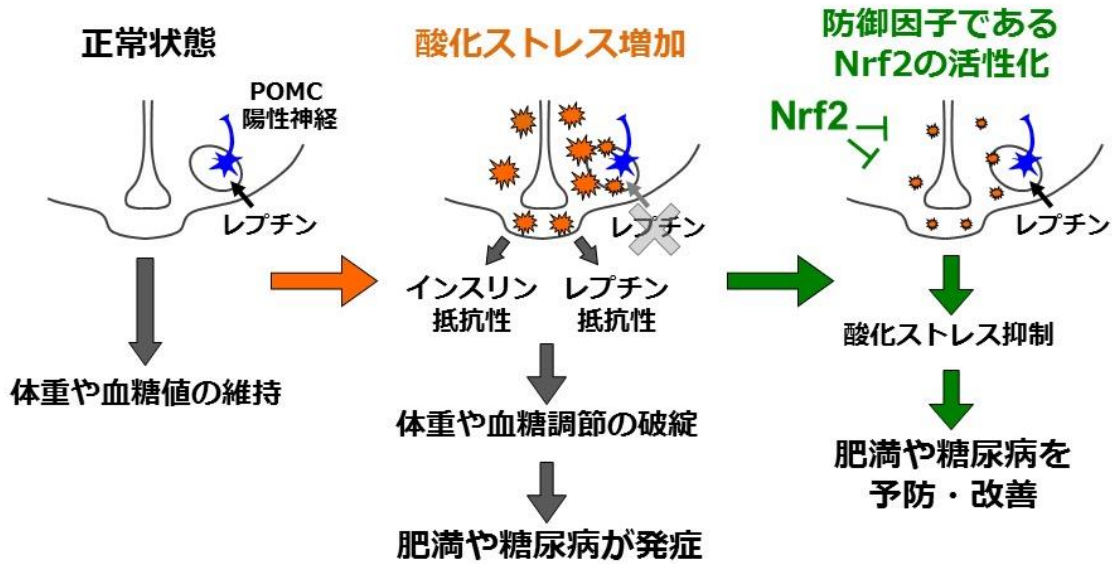


図1 脳視床下部領域の酸化ストレスによる肥満・糖尿病発症のメカニズムと視床下部領域の Nrf2 を標的とした肥満・糖尿病の発症予防および改善作用。

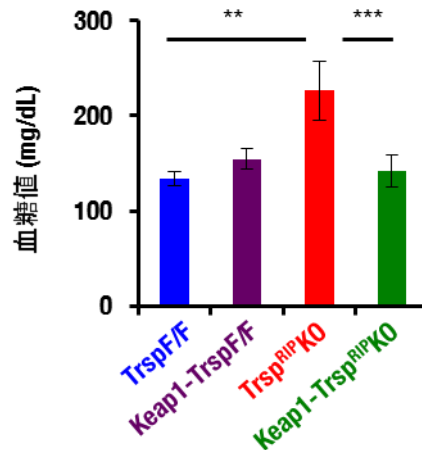


図2 脳視床下部領域における Nrf2 活性化による糖尿病発症予防作用。TrspF/F および Keap1-TrspF/F は対照群、Trsp^{RIP}KO は視床下部における酸化ストレス増加群、Keap1-Trsp^{RIP}KO は視床下部における Nrf2 活性化群を示している。** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 。視床下部の酸化ストレスにより発症した糖尿病 (Trsp^{RIP}KO) は、Nrf2 活性化で予防することができた (Keap1-Trsp^{RIP}KO)。

【論文名】

Nrf2 improves leptin and insulin resistance provoked by hypothalamic oxidative stress

Yoko Yagishita, Akira Uruno, Toshiaki Fukutomi, Ritsumi Saito, Daisuke Saigusa, Jingbo Pi, Akiyoshi Fukamizu, Fumihiko Sugiyama, Satoru Takahashi and Masayuki Yamamoto

「転写因子 Nrf2 は視床下部の酸化ストレスで引き起こされるレプチンおよびインスリン抵抗性を改善する」

柳下陽子、宇留野晃、福富俊明、齋藤律水、三枝大輔、Jingbo Pi、深水昭吉、杉山文博、高橋智、山本雅之

掲載予定誌：*Cell Reports*