

科学研究費補助金（学術創成研究費）公表用資料  
〔研究進捗評価用〕

平成18年度採択分

平成21年4月27日現在

研究課題名（和文） 個体レベルにおけるインスリンシグナル  
伝達ネットワークとその統合

研究課題名（英文） Insulin signaling in organs and  
its integration in mice

研究代表者  
氏名

春日 雅人 (KASUGA MASATO)  
国立国際医療センター・研究所・所長



推薦の観点： 創造的・革新的・学際的学問領域を創成する研究

研究の概要：インスリンシグナル伝達系の基本を構成する PDK1 の肝臓、膵β細胞、POMC ニューロンあるいは AgRP ニューロン特異的欠損マウスを作製しその表現型を解析した。その結果、インスリンシグナルは細胞特異的機能のみならず、細胞の数やサイズを制御している可能性が示唆された。また各種の遺伝子改変マウスを作製し、その表現型を解析した結果、「脂肪→肝臓」「骨格筋→骨格筋」「脳→肝臓」という臓器間シグナルによりインスリンシグナルが修飾されていることを明らかにした。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：糖尿病、インスリン抵抗性、臓器間シグナル伝達

1. 研究開始当初の背景

生命現象を「シグナル伝達」の観点から細胞レベルで明らかにしようとする研究分野は、近年目覚ましい進歩をみたが、生命現象を個体レベルで「シグナル伝達」の観点から、各臓器間のシグナルクロストークを含めて明らかにする研究はほとんどなされていない。

2. 研究の目的

個体レベルでのシグナル伝達を解明するためには、多くの主要な臓器でそれぞれ固有な作用を持ち、さらにそれが高次元で統合されているシグナル伝達系が研究対象として理想的である。このような観点からインスリンシグナル伝達系は、個体レベルで解析するのに最も理想的なシグナル伝達系のひとつと考えられる。本研究では、インスリンシグナル伝達系をとりあげ、その主要な標的臓器である肝、骨格筋、脂肪、膵β細胞、脳におけるその生理的意義を明らかにするとともに、他臓器とのシグナルクロストークの存在を明らかにする。

3. 研究の方法

インスリンシグナルにおいて重要な役割を果たしている PDK1、TSC2 あるいはインスリン依存性に制御される遺伝子等の肝、骨格筋、脂肪、膵β細胞、脳特異的な欠損マウスを Cre-loxP システムを用いて作製し、そ

の表現型を解析する。

4. これまでの成果

①インスリン標的臓器におけるインスリンシグナルの役割

PDK1 は、PI3 キナーゼの直下で働き、Akt を燐酸化してシグナルを下流に伝達するセリン・スレオニンキナーゼであり、インスリンシグナル伝達系の基本を構成する重要な分子である。PI3 キナーゼならびに Akt にはいくつもの isoform が存在するのに対し、PDK1 にはこのような isoform の存在は知られていない。従って PDK1 遺伝子を欠損すれば、インスリンシグナルは遮断されると考えられる。インスリンの標的臓器（肝臓、骨格筋、脂肪、膵β細胞、脳）で PDK1 を特異的に欠損したマウスを作製した。

(i) 肝臓特異的 PDK1 欠損マウスではグルコキナーゼの発現低下、糖新生系酵素の発現上昇、耐糖能低下ならびにインスリン抵抗性が認められた。また、血中の中性脂肪ならびに遊離脂肪酸の低下を認めた。

(ii) 骨格筋特異的 PDK1 欠損マウスでは、同時に心筋の PDK1 も欠損したマウスが得られこのマウスでは心筋細胞のサイズが減少し、いずれのマウスも生後8週以内に心不全で死亡した。そのため、骨格筋に関する十分な解析は行えなかった。

(iii) 脂肪細胞特異的 PDK1 欠損マウスを作製するために、2種類の aP2-Cre マウスと

PDK1 flox/flox マウスとの交配を試みたが、解析に耐えるマウスは得られなかった。

(iv) 膵β細胞特異的 PDK1 欠損マウスでは、細胞の数ならびにサイズの減少が認められ、高度の高血糖をきたし、生後 25 週以内に死亡した。

(v) POMC ニューロン特異的 PDK1 欠損マウスでは摂食量と体重の増加を認めた。一方、AgRP ニューロン特異的 PDK1 欠損マウスでは、逆に摂食量と体重の低下を認めた。いずれの場合も POMC ニューロン AgRP ニューロンの数ならびにサイズは不変であり、ニューロンの機能が低下したための表現型と考えられた。

以上の成績より、各臓器におけるインスリンシグナルは、糖代謝や食欲などの細胞特異的機能のみならず、細胞の数やサイズの制御にも関与している事が明らかになった。

②臓器間シグナル伝達によるインスリンシグナルの制御

(i) 脂肪細胞から分泌されるアディポカイン MCP-1 が肝臓のインスリン抵抗性を生じるという「脂肪→肝臓」の臓器間シグナル伝達の存在を見出した。

(ii) 運動によって骨格筋から分泌される HB-EGF が耐糖能ならびにインスリン感受性を上昇することを見出した。これは「骨格筋→骨格筋」というシグナル伝達による可能性が高いことを明らかにした。

(iii) 脳室内に投与したインスリンが脳のインスリン受容体、次に肝臓の IL-6/Stat3 を介して、肝臓における糖新生系酵素の発現を低下させることを見出した。すなわち、「脳→肝臓」という臓器間シグナル伝達の存在を見出した。

## 5. 今後の計画

Cre-loxP 系を用いて臓器特異的遺伝子欠損マウスを作製すると、多くの場合胎児期後半あるいは生下時から当該遺伝子の欠損が生じており、発生ないし発達過程への作用と代謝過程への作用を峻別することが難しい。そこで今後は時期誘導性かつ臓器特異的遺伝子欠損マウスの作製を試みる。

## 6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

(研究代表者は太字、研究分担者は二重下線、連携研究者は一重下線)

(主な発表論文)

Nishino, N., Tamori, Y., Tateya, S., Kawaguchi, T., Shibakusa, T., Mizunoya, W., Inoue, K., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Matsuki, Y., Hiramatsu, R., Masubuchi, S., Omachi, A., Kimura, K., Saito, M., Amo, T., Ohta, S., Yamaguchi, T., Osumi, T.,

Cheng, J., Fujimoto, T., Nakao, H., Nakao, K., Aiba, A., Okamura, H., Fushiki, T., and **Kasuga, M.** FSP27 Contributes to efficient energy storage in murine white adipocytes by promoting the formation of unilocular lipid droplets. (2008) *J. Clin. Invest.* 118:2808-2821.

Hosooka, T., Noguchi, T., Kotani, K., Nakamura, T., Sakaue, H., Inoue, H., Ogawa, W., Tobimatsu, K., Takazawa, K., Sakai, M., Matsuki, Y., Hiramatsu, R., Yasuda, T., Lazar, M.A., Yamanashi, Y., and **Kasuga, M.** Dok1 mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and obesity through modulation of PPAR- $\gamma$  phosphorylation. (2008) *Nature Med.* 14: 188-193.

Kanda, H., Tateya, S., Tamori, Y., Kotani, K., Hiasa, K., Kitazawa, R., Kitazawa, S., Miyachi, H., Maeda, S., Egashira, K and **Kasuga, M.** MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. (2006) *J. Clin. Invest.* 116: 1494-1505.

Inoue, H., Ogawa, W., Asakawa, A., Okamoto, Y., Nishizawa, A., Matsumoto, M., Teshigawara, K., Matsuki, Y., Watanabe, E., Hiramatsu, R., Notohara, K., Katayose, K., Okamura, H., Kahn, C.R., Noda, T., Takeda, K., Akira, S., Inui, A and **Kasuga, M.** Role of hepatic STAT3 in brain insulin action on hepatic glucose production. (2006) *Cell Met.* 3:267-275.

Hashimoto, N., Kido, Y., Uchida, T., Asahara, S., Shigeyama, Y., Matsuda, T., Takeda, A., Tsuchihashi, D., Nishizawa, A., Ogawa, W., Fujimoto, Y., Okamura, H., Arden, K.C., Herrera, P.L., Noda, T and **Kasuga, M.** Ablation of PDK1 in pancreatic  $\beta$  cells induces diabetes as a result of loss of  $\beta$ -cell mass. (2006) *Nature Genet.* 38:589-593.

(受賞)

春日雅人 2009年 日本内分泌学会賞

春日雅人 2007年 紫綬褒賞

春日雅人 2007年 武田医学賞

春日雅人 2006年 日本医師会医学賞