

扱い
平成30年7月27日(金)午後6時 解禁

News Release



【発信】国立大学法人
富山大学総務部総務・広報課
(TEL) 076-445-6028
(FAX) 076-445-6063

平成30年7月27日

報道機関 各位

2018年7月27日午後6時(日本時間) (英国時間27日午前10時)に英国科学誌「Scientific Reports」にオンラインで公開されます。オンライン掲載後が報道解禁日となっております。Embargo (発表禁止期間)の遵守をお願い申し上げます

前駆脂肪細胞での長寿遺伝子 Sirt1 の活性化は脂肪組織での血管の発達を促すことにより、肥満の「病的な脂肪組織」を「健康的な脂肪組織」に変換し、2型糖尿病の発症を抑制することを発見

富山大学大学院医学薬学研究部(医学) 内科学講座1の戸邊一之教授、八木邦公准教授、藤坂志帆助教、アラーナワズ研究員の研究グループは、長寿遺伝子サーチュインファミリーの一つである Sirt1 の活性化化合物である SRT1720 が、脂肪細胞のもとになる細胞である前駆脂肪細胞における血管新生因子の発現の誘導を介して、脂肪組織の状態を健康な状態に保ち、肥満や糖尿病の発症を抑制することを発見しました。本研究は、2型糖尿病でのインスリンの効きをよくする新しい治療方法の開発につながることを期待されます。

本研究成果は、2018年7月27日午後6時(日本時間) (英国時間27日午前10時)に英国科学誌「Scientific Reports」にオンラインで公開されます。なお、本件の取扱については、上記解禁時間以降でお願いいたします。

つきましては、取材・報道方よろしくをお願いいたします。

■成果のポイント

・長寿遺伝子 Sirt1 の活性化化合物である SRT1720 が、前駆脂肪細胞での血管新生因子の誘導を介して、インスリン抵抗性を改善し、糖尿病の発症を抑制することが明らかとなった。

・これまで、長寿遺伝子サーチュインファミリーの一つである Sirt1 は、肥満やインスリン抵抗性を抑制し、抗糖尿病作用を有していることは知られていたが、その詳細なメカニズムは明らかでなかった。

・Sirt1 の活性化化合物である SRT1720 を個体に投与するとインスリン抵抗性が軽減し、糖尿病は改善した。肥満の状態では、脂肪組織の血管新生が十分でなく低酸素状態であり炎症

性マクロファージが増加をしている。しかしながら、SRT1720 を投与されたマウスの脂肪組織では、脂肪組織における血管新生因子の発現が亢進し、低酸素状態が改善し、脂肪細胞の代謝の改善を示す遺伝子の発現が亢進をしていた。

・今後、前駆脂肪細胞での長寿遺伝子 Sirt1 の活性化をより特異的に誘導する化合物が得ることにより、肥満者の「病的な脂肪組織」が「血管が十分に発達した「健康的な脂肪組織」に変換することができ、インスリン抵抗性を改善する 2 型糖尿病の新しい治療法となることが期待される。

■研究の背景と概要

肥満者の人口は世界的には増加しており、2 型糖尿病の発症を介して、脳卒中・心筋梗塞・悪性腫瘍や認知症の基礎疾患として深刻な社会問題となっている。肥満から糖尿病に至る前段階として「インスリン抵抗性」の状態があるが、この段階で治療を行うことができれば日常生活の質 (quality of daily life) の向上はもちろん、保健・医療・経済の観点からも福音は大きい。

我々が注目したのは、長寿遺伝子 Sirt1 の活性化化合物である SRT1720 である。Sirt1 遺伝子は、長寿遺伝子サーチュインファミリーに属する遺伝子で、抗糖尿病作用が知られている。2007 年に報告された Sirt1 遺伝子の活性化化合物である SRT1720 の投与により糖尿病が改善することが報告されてきたその詳細なメカニズムは明らかではなかった。

本研究グループは、Sirt1 遺伝子の活性化化合物 SRT1720 を高脂肪食で誘導した肥満マウスに投与することにより、既報と同様に糖尿病の改善を確認した。さらに本研究グループは、投与した肥満マウスの脂肪組織での血管新生が上昇しており、脂肪細胞の代謝状態が良好である遺伝子の発現が亢進していることを見出した。

本研究グループは、前駆脂肪細胞の Sirt1 遺伝子を活性化することによって、血管新生因子遺伝子の発現が上昇し、Sirt1 遺伝子の発現を siRNA のより低下させると発現が低下することを見出した。

さらに本研究グループは、SRT1720 の投与の肥満マウスへの投与は、脂肪組織の線維化も低減したことから、「病的な脂肪組織」を「健康的な脂肪組織」に変換したことも明らかにした。

以上より、脂肪組織には、糖尿病を誘導する肥満者の「悪玉の脂肪組織」と健康的な方が有する「善玉の脂肪組織」が存在する。悪性の脂肪組織（病的肥満を形成）では、炎症性の M1 マクロファージが集積し血管が十分に発達していないため低酸素となり脂肪細胞の代謝が悪化する。さらに、線維化も起きている。一方、健康者の「善玉の脂肪組織」では、血管が十分に発達し酸素も十分にあり脂肪細胞の代謝が良好であり、抗炎症性の M2 マクロファージが主なマクロファージであり線維化も少ない。前駆脂肪細胞の Sirt1 遺伝子の活性化は、血管新生因子遺伝子群の発現増加により、「病的な脂肪組織」を「健康的な脂肪組織」に変換することができることが判明した。

将来展望

・前駆脂肪細胞での長寿遺伝子 Sirt1 の活性化を特異的に誘導する化合物の開発により、肥満者の「病的な脂肪組織」を「健康的な脂肪組織」に変換することが可能となり、新たな糖尿病薬の開発につながる事が期待される。

・前駆脂肪細胞様の間葉系幹細胞は、骨格筋などにも存在しており、間葉系幹細胞での長寿遺伝子 Sirt1 の活性化は、サルコペニアなどの骨格筋での筋力低下や筋肉量の低下を予防する可能性がある。

【用語解説】

Sirt1 遺伝子：長寿遺伝子サーチュインファミリーに属する遺伝子の一つである。哺乳類には7種類報告されている。NAD 依存性にタンパク質の脱アセチル化を司り、生体機能を調節する。哺乳類の骨格筋や肝臓では、脂肪酸酸化のパスウェイを活性化し、体脂肪量を低下させ抗糖尿病作用を発揮すると考えられている。

■付記

本研究は、文部科学省科学研究費補助金、日本糖尿病財団、ブリストル・マイヤーズスクイブグラント、小林国際奨学財団などによる支援を受け実施された研究の成果である。

■雑誌名：Scientific Reports

■論文名：Sirt1 activator induces proangiogenic genes in preadipocytes to rescue insulin resistance in diet-induced obese mice

■論文情報

著者

アラー ナワズ (Allah Nawaz)1

アルシャド マハムード (Arshad Mehmood)1, 4

金谷 由紀子 (Yukiko Kanatani)1

角 朝信 (Tomonobu Kado)1

五十嵐 喜子 (Yoshiko Igarashi)1

瀧川 章子 (Akiko Takikawa)1

山本 誠士 (Seiji Yamamoto)3

岡部 圭介 (Keisuke Okabe)1

中川 崇 (Takashi Nakagawa)2

八木 邦公 (Kunimasa Yagi)1

藤坂 志帆 (Shiho Fujisaka)1

戸邊 一之 (Kazuyuki Tobe)1

Allah Nawaz^{1,2*}, Arshad Mehmood^{1,4}, Yukiko Kanatani¹, Tomonobu Kado¹, Yoshiko Igarashi¹, Akiko Takikawa¹, Seiji Yamamoto³, Keisuke Okabe¹, Takashi Nakagawa², Kunimasa Yagi¹, Shiho Fujisaka¹, Kazuyuki Tobe^{1*}

News Release



【発信】国立大学法人
富山大学総務部総務・広報課
(TEL) 076-445-6028
(FAX) 076-445-6063

所属：

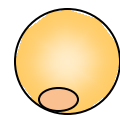
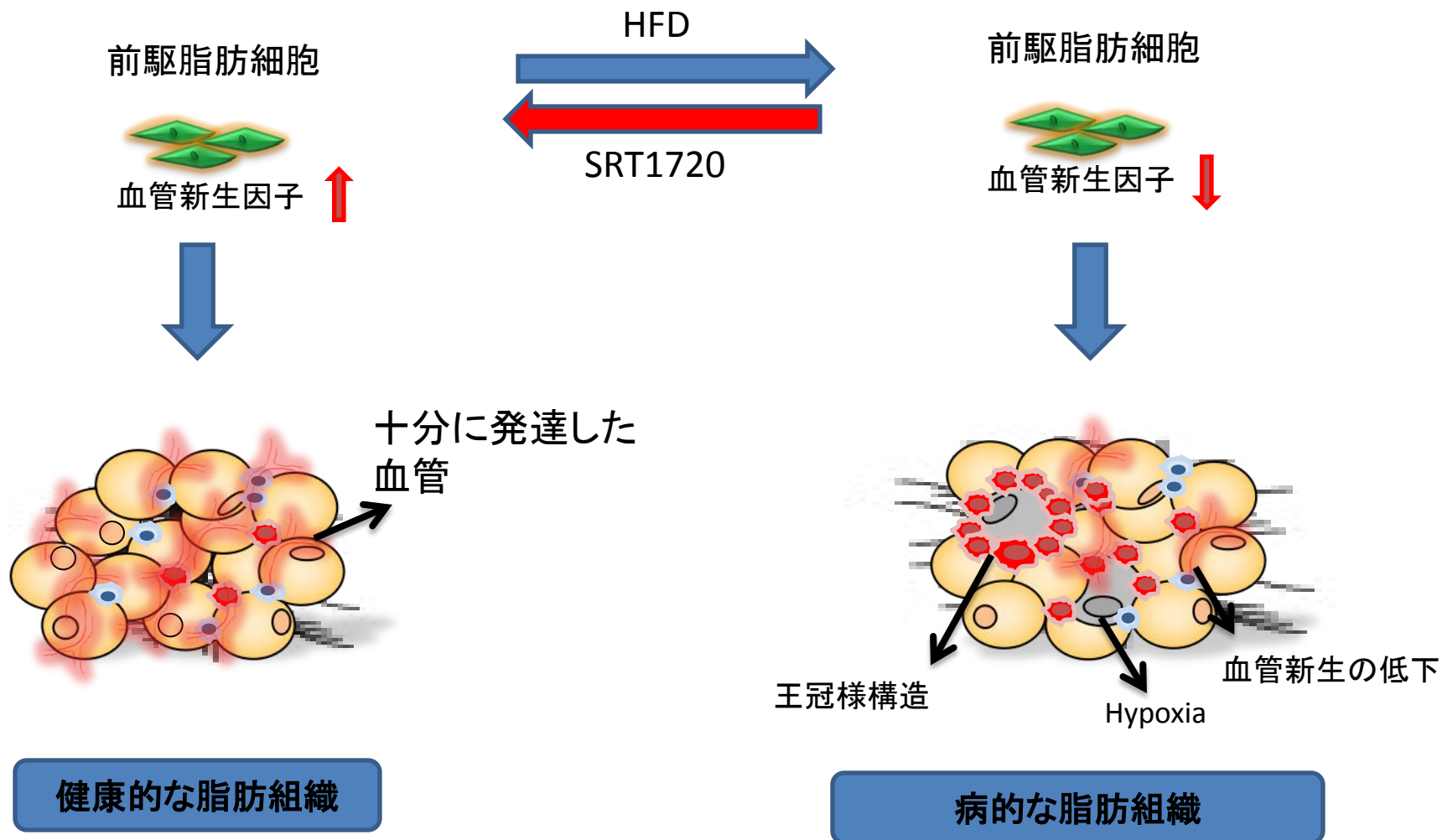
- 1 富山大学大学院医学薬学研究部 内科学(1)
- 2 富山大学大学院医学薬学研究部 病態代謝解析学
- 3 富山大学大学院医学薬学研究部 病態病理学
- 4 バレットホジサン大学、カラチ、パキスタン

【本件に関する問い合わせ先】

富山大学 大学院医学薬学研究部（薬学）
内科学講座 1
教授 戸邊一之（トベ カズユキ）
助教 藤坂志帆（フジサカ シホ）
〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630

TEL. 076-434-7287 FAX. 076-434-5025
tobe@med.u-toyama.ac.jp
shihof@med.u-toyama.ac.jp

高脂肪食による肥満は、前駆脂肪細胞の血管新生を抑制し、インスリン抵抗性を増悪する。
長寿遺伝子Sirt1のSRT1720による活性化は、この作用を抑制する。



脂肪細胞



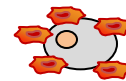
炎症性M1
マクロファージ



炎症性M2
マクロファージ



血管



王冠様構造



線維化