

第3回 北陸銀行若手研究者助成金 研究実績報告書

氏名	所属・職名	助成金額
御簾博文	金沢大学医学系研究科・特任助教	650,000円
研究課題名	肝臓由来高血糖誘導ホルモンセレノプロテインPの産生および作用メカニズムの解明	
研究の概要	<p>〔研究開始当初の背景, 研究の目的, 研究の方法等について記入〕</p> <p>申請者は、肝臓由来ホルモンであるセレノプロテインPがインスリン抵抗性を誘導し高血糖を発症させる“糖尿病関連ヘパトカイン”であることを明らかにした。セレノプロテインPは必須微量元素であるセレンを肝臓から全身へと運ぶセレン輸送タンパクであることが知られていたが、糖代謝におよぼす影響は不明であった。申請者は、ヒト肝臓に発現している遺伝子の包括的な解析を足掛かりとして (Misu et al. <i>Diabetologia</i> 2007)、2型糖尿病患者の血液ではセレノプロテインP濃度が上昇していること、セレノプロテインPタンパク処置は、マウスの骨格筋及び肝臓にインスリン抵抗性を誘導し、高血糖を発症させること、セレノプロテインP肝産生をRNAiで抑制すると、2型糖尿病マウスの高血糖が改善することを報告した (Misu et al. <i>Cell Metabolism</i> 2010)。これらの結果は、肝臓由来ホルモンであるセレノプロテインPが2型糖尿病の有望な治療の標的となることを強く示唆する。そこで本研究では、肝臓でのセレノプロテインP産生メカニズム、および標的組織でのセレノプロテインP作用メカニズムという、まだ解明されていない二つの点を明らかにする。</p> <p>研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 肝細胞でのセレノプロテインP産生メカニズムを解明する。特に、肝細胞においてセレノプロテインP遺伝子発現を制御する転写因子もしくは転写コアクティベーターを網羅的解析から同定する。さらに、肝細胞でのセレノプロテインP産生抑制薬を探索する。 2) 標的細胞でのセレノプロテインPの作用メカニズムを検討する。特に、標的細胞におけるセレノプロテインP受容体を探索し、同定する。さらに、セレノプロテインPが受容体を介して標的細胞でAMPキナーゼ活性を抑制するメカニズムを検討する。 	
研究の成果	<ol style="list-style-type: none"> 1) いくつかの薬剤を探索した結果、抗糖尿病薬として臨床使用されているメトフォルミンが、肝細胞におけるセレノプロテインP遺伝子発現を抑制することを見出した。さらにメトフォルミンの下流において、AMPキナーゼ経路の下流で転写因子であるFoxo3がセレノプロテインP遺伝子の転写に関わっていることを見出した。抗糖尿病薬メトフォルミンの新たな薬理機序が見出された。 2) セレノプロテインPの脂肪組織への作用に関して、2型糖尿病患者の血中セレノプロテインP濃度が、脂肪由来ホルモンであるアディポネクチン濃度と負に相関していることを見出し論文報告した (PLoS ONE 2012)。この結果は、肝臓由来ホルモンであるセレノプロテインPが脂肪由来ホルモンであるアディポネクチンの産生を抑制するという“肝臓-脂肪組織連関”の存在を示唆する。 3) C2C12筋管細胞において、いくつかの候補タンパクのノックダウン実験をおこなった結果、膜タンパクXをノックダウンするとセレノプロテインP投与による細胞へのセレン供給が減弱することを見出した。この結果は膜タンパクXがセレノプロテインPの受容体として機能することを示唆する。今後、膜タンパクXが2型糖尿病の新規治療標的となることが期待される。 	

<p>研究成果発表状況</p>	<p>〔雑誌論文, 学会発表, 図書, 新聞掲載, 研究に関連して作成したWebページ等について記入〕 <u>Misu H</u>, and other 8: Inverse Correlation between serum levels of selenoprotein P and adiponectin in patients with type 2diabetes. PLoS ONE 2012 7(4):e34952.</p> <p>Iwakami S*, <u>Misu H*</u>, and other 5: Concentration-dependent dual effects of hydrogen peroxide on insulin signal transduction in H4IIEC hepatocytes. PLoS ONE 2011 6(11) e27401. *equal contribution</p> <p>第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会 第 III-15-4 席 2011 年 5 月 21 日 メトフォルミンによるインスリン抵抗性誘導ヘパトカインセレノプロテイン P の発現抑制に関する検討 高山浩昭、御簾博文、金子昌弘、Lan Fei、金子周一、篁 俊成</p> <p>第 26 回日本糖尿病肥満動物学会 2012 年 2 月 18 日 インスリン抵抗性誘導ヘパトカインセレノプロテイン P による運動療法感受性の制御に関する検討 御簾博文、高山浩昭、金子周一、篁 俊成</p> <p>日本薬学会第 132 年会(招待講演) 特別シンポジウム 2012 年 3 月 29 日 抗酸化ヘパトカインセレノプロテイン P による運動療法抵抗性の発症 御簾博文、篁俊成、斎藤芳郎、高橋和彦、金子周一</p>																																
<p>経費の執行状況</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>区 分</th> <th>執行額 (円)</th> <th>備 考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ノート PC</td> <td>219,800</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(国外)論文掲載料</td> <td>106,852</td> <td></td> </tr> <tr> <td>mLINE ピペットマン</td> <td>23,520</td> <td>20 μL 用</td> </tr> <tr> <td>mLINE ピペットマン</td> <td>23,520</td> <td>200 μL 用</td> </tr> <tr> <td>特殊血液検査</td> <td>198,450</td> <td></td> </tr> <tr> <td>特殊血液検査</td> <td>28,140</td> <td></td> </tr> <tr> <td>給水瓶セット</td> <td>29,400</td> <td></td> </tr> <tr> <td>トナーカートリッジ</td> <td>14,280</td> <td></td> </tr> <tr> <td>トナーカートリッジ</td> <td>6,038</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	区 分	執行額 (円)	備 考	ノート PC	219,800		(国外)論文掲載料	106,852		mLINE ピペットマン	23,520	20 μL 用	mLINE ピペットマン	23,520	200 μL 用	特殊血液検査	198,450		特殊血液検査	28,140		給水瓶セット	29,400		トナーカートリッジ	14,280		トナーカートリッジ	6,038			
区 分	執行額 (円)	備 考																															
ノート PC	219,800																																
(国外)論文掲載料	106,852																																
mLINE ピペットマン	23,520	20 μL 用																															
mLINE ピペットマン	23,520	200 μL 用																															
特殊血液検査	198,450																																
特殊血液検査	28,140																																
給水瓶セット	29,400																																
トナーカートリッジ	14,280																																
トナーカートリッジ	6,038																																