

秋田大学と国立国際医療研究センターらの共同研究グループの成果が

米国の科学雑誌「JCI Insight」にオンライン掲載

## 肥満における 2 型糖尿病の新規発症メカニズムを解明

リゾホスファチジン酸（LPA）は、細胞表面に存在する複数の受容体を介して多彩な生理機能を発揮する生理活性脂質です。秋田大学大学院医学系研究科 石井聡教授と国立国際医療研究センター 脂質シグナリングプロジェクト 清水孝雄プロジェクト長らの共同研究グループは、LPA の第 4 受容体（LPA4）が肥満に伴うインスリン抵抗性（インスリンが効きにくくなって高血糖になる状態）の進行に関与することを明らかにしました。今回の発見により、LPA4 の機能を抑制することで肥満状態でも 2 型糖尿病の発症を防ぐことが出来る可能性、すなわち人為的に「健康的な肥満状態」を作り出せる可能性が示されました。

本研究成果は、日本時間 12 月 20 日に米国の科学雑誌 JCI Insight にて発表されました。

2型糖尿病は、インスリンが出にくくなったり、インスリンが効きにくくなったりすることによって血糖値が高くなる病気です。血糖値が何年間も高いままで放置されると、血管が傷ついて様々な慢性合併症の発症に至ります。2型糖尿病は肥満や運動不足と関係することが知られていますが、インスリン抵抗性が生じる理由は未解明な部分が多く残されています。

本研究グループはまず、LPA4がマウス内臓脂肪組織を構成する成熟白色脂肪細胞とその前駆細胞にLPA4のメッセンジャーRNAの高い発現があることを突き止めました。この結果をもとに、肥満やそれに伴うインスリン抵抗性の進行にLPA4が関与する可能性について、LPA4欠損マウスを用いて検討を行いました。LPA4欠損マウスと野生型マウスに高脂肪食を与えて肥満化させたところ、両者は同等の体重増加を示しました。しかしながら興味深いことに、野生型マウスに比べてLPA4欠損マウスにおいて著しいインスリン抵抗性の改善を認めました。さらに研究を進めたところ、このインスリン抵抗性が改善したメカニズムを示す実験結果、1) 野生型マウスで顕著であった脂肪肝がLPA4欠損マウスにおいて軽減していた、2) 野生型マウスの内臓脂肪でやはり顕著だった、萎縮を伴う炎症がLPA4欠損マウスにおいて軽減していた、3) 脂肪細胞より豊富に産生されインスリンの感受性を高めるタンパク質「アディポネクチン」がLPA4欠損マウスの血中において高い値を示した、が得られました。以上をまとめると、肥満においてLPA4は脂肪組織の量的・質的な破綻に関与することで、インスリン抵抗性を増悪させている可能性が示されました。

2 型糖尿病の治療には食事療法や運動療法、既存の薬剤の服用などがあります。LPA4 の働きやその下流のシグナルを抑制するような薬剤が開発されれば、肥満を解消しなくても 2 型糖尿病を改善できる新たな治療法を提供できることが期待されます。

発表雑誌:

雑誌名: JCI Insight (オンライン版: 12 月 20 日)

論文タイトル: The  $G\alpha_{12/13}$ -coupled receptor, LPA4 limits proper adipose tissue expansion and remodeling in diet-induced obesity.

著者: Keisuke Yanagida, Hidemitsu Igarashi, Daisuke Yasuda, Daiki Kobayashi, Takayo Ohto-Nakanishi, Noriyuki Akahoshi, Atsushi Sekiba, Tsudoi Toyoda, Tomoko Ishijima, Yuji Nakai, Nobuhiro Shojima, Naoto Kubota, Keiko Abe, Takashi Kadowaki, Satoshi Ishii\* and Takao Shimizu\* (\*co-corresponding authors)

DOI 番号: 10.1172/jci.insight.97293

【お問い合わせ先】

秋田大学大学院医学系研究科

生体防御学講座 教授

石井聡

E-mail: [satishii@med.akita-u.ac.jp](mailto:satishii@med.akita-u.ac.jp)

TEL: 018-884-6008

国立国際医療研究センター

脂質シグナリングプロジェクト長

清水孝雄

E-mail: [tshimizu@ri.ncgm.go.jp](mailto:tshimizu@ri.ncgm.go.jp)

TEL: 03-5273-6844