

2021年8月19日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科

脂肪細胞の糖鎖がインスリンの働きを強くする
糖尿病の病態解明や治療薬開発に期待

【研究のポイント】

- 血糖値の調節に大切な白色脂肪細胞^{注1}において、糖鎖^{注2}の一つであるヘパラン硫酸^{注3}がどのような役割を担っているのかを調べた。
- ヘパラン硫酸が少ない白色脂肪細胞は、ブドウ糖を取り込む能力が低下していた。また、白色脂肪細胞だけでヘパラン硫酸を減少させたマウスを遺伝子組換え技術で作製・解析したところ、このマウスでインスリン^{注4}の働きが低下し、高血糖となった。
- 糖尿病の病態解明やヘパラン硫酸を標的とした治療薬開発につながると期待される。

【研究概要】

ヘパラン硫酸は糖類が直列につながった長い構造を持つ糖鎖で、細胞の表面に存在し、様々な細胞機能を調節することが知られています。これまで、血糖値の調節に重要な白色脂肪細胞におけるヘパラン硫酸の機能についてはわかっていませんでした。東北大学大学院医学系研究科の機能薬理学分野吉川雄朗准教授、松澤拓郎博士研究員らのグループは、白色脂肪細胞におけるヘパラン硫酸の血糖値調節に対する機能を明らかにしました。培養細胞では、ヘパラン硫酸は白色脂肪細胞の機能を向上させて、ブドウ糖を取り込む能力を増やし、マウスでは、白色脂肪細胞にヘパラン硫酸が存在していることで、インスリンの働きが良くなり、正常な血糖値が維持できることを明らかにしました。本研究を発展させることで、糖尿病の病態解明や治療薬開発へと発展することが期待されます。

本研究成果は、2021年7月24日に Journal of Biological Chemistry 誌(電子版)に掲載されました。

【研究内容】

ヘパラン硫酸は細胞の表面に存在している糖鎖の一つです。白色脂肪細胞は血糖値の調節において非常に大切な細胞ですが、この細胞におけるヘパラン硫酸の役割については不明のままでした。そこで本研究では、白色脂肪細胞におけるヘパラン硫酸の機能解析を行いました。

今回、東北大学大学院医学系研究科の機能薬理学分野吉川雄朗(よしかわ たけお)准教授、松澤拓郎(まつざわ たくろう)博士研究員らのグループは、同研究科環境医学分野守田匡伸(もりた まさのぶ)講師および Sanford-Burnham-Prebys Medical Discovery Institute 山口祐(やまぐち ゆう)教授らとの共同研究で、白色脂肪細胞に存在しているヘパラン硫酸の機能を明らかにしました。

まず、ヘパラン硫酸が減少した白色脂肪細胞株(3T3-L1 細胞^{注5})を作製し、解析した結果、ヘパラン硫酸が減ると、脂肪細胞が十分に分化せず、インスリンによるブドウ糖取り込み能が減少することが示されました。従って、3T3-L1 細胞のブドウ糖取り込み能を維持するためにはヘパラン硫酸が必要だと考えられます。また、そのメカニズムとして、ヘパラン硫酸が BMP(ビーエムピー)^{注6} や FGF(エフジーエフ)^{注7} といった成長因子の作用を強めることが示唆されました。つぎに、白色脂肪組織でヘパラン硫酸が減少したマウスを遺伝子組換え技術を用いて作製し、インスリンの働きと血糖値について検討しました。このマウスではインスリンが効きづらくなり、その結果、血糖値が高くなることが示されました。以上のことから、ヘパラン硫酸は白色脂肪細胞の機能を向上させて、インスリンの働きを強め、血糖値を下げる役割があることが明らかとなりました。

結論: 本研究によって、白色脂肪細胞におけるヘパラン硫酸の血糖値調節に対する機能が明らかになりました。今後、この研究成果を糖尿病の病態解明や治療薬の開発へとつなげていきたいと考えています。また今回の発見によりヘパラン硫酸についての理解が一層進むことも期待されます。

支援元: 本研究は、日本学術振興会、西宮機能系基礎医学研究助成基金、安齋記念糖尿病研究助成の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 白色脂肪細胞:脂肪細胞の一つで、皮下や内臓に存在しています。エネルギーを脂肪として蓄えたり、様々なホルモンを分泌したりすることで、体内のエネルギー量を調節している細胞です。
- 注2. 糖鎖:グルコースやガラクトース、グルコサミンなどの糖が連なることによって形成される複合体です。直線状に連なるもの(直鎖)や途中で分岐するもの(分岐鎖)など、様々な構造があります。
- 注3. ヘパラン硫酸:細胞の外側に存在している糖鎖の一つ。ほとんど全ての細胞に存在しています。
- 注4. インスリン: 血糖値を下げるホルモンで、白色脂肪細胞に作用すると、ブドウ糖の取り込みを増加させます。
- 注5. 3T3-L1 細胞:マウスの白色脂肪細胞とよく似た性質を持っている細胞です。
- 注6. BMP (ビーエムピー) :bone morphogenetic protein (骨形成因子)と呼ばれるタンパク質で、BMP4 は脂肪細胞の分化を促進することが報告されています。
- 注7. FGF (エフジーエフ) :fibroblast growth factor (線維芽細胞増殖因子)と呼ばれるタンパク質で、FGF1 は脂肪細胞の分化を促進することが報告されています。

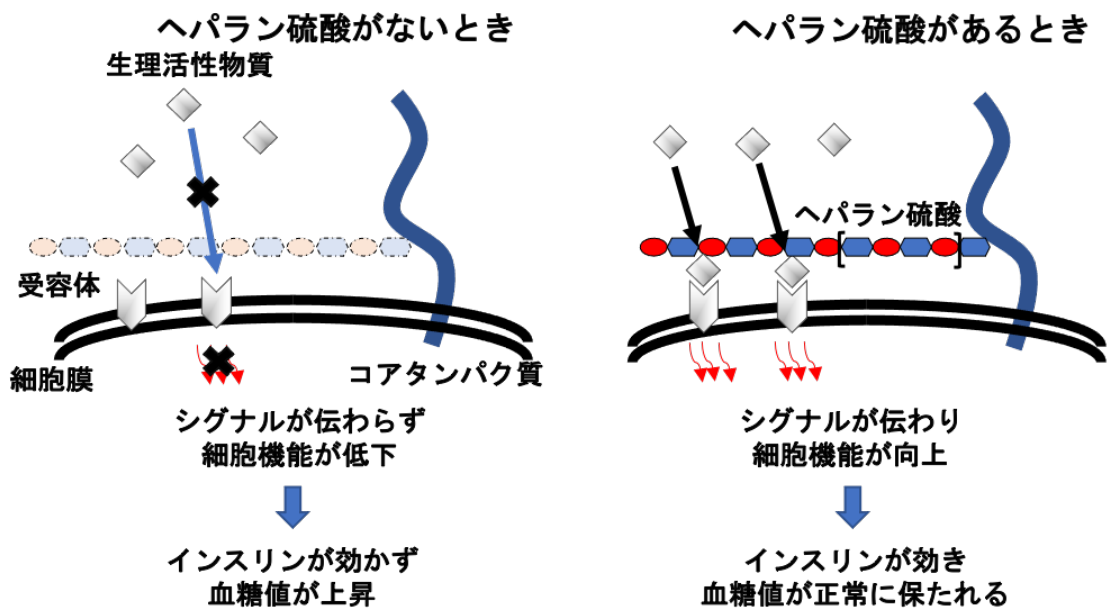


図 1. 白色脂肪細胞におけるヘパラン硫酸の役割について

左図: 白色脂肪細胞にヘパラン硫酸がない場合。生理活性物質のシグナルが伝わらず、脂肪細胞機能が低下してインスリンの働きが弱まり、血糖値の上昇に繋がります。右図: 白色脂肪細胞にヘパラン硫酸がある場合。生理活性物質のシグナルを強めることで細胞機能が向上し、結果としてインスリンの働きが強まり血糖値の維持に寄与していると考えられます。

3T3-L1細胞を用いた実験

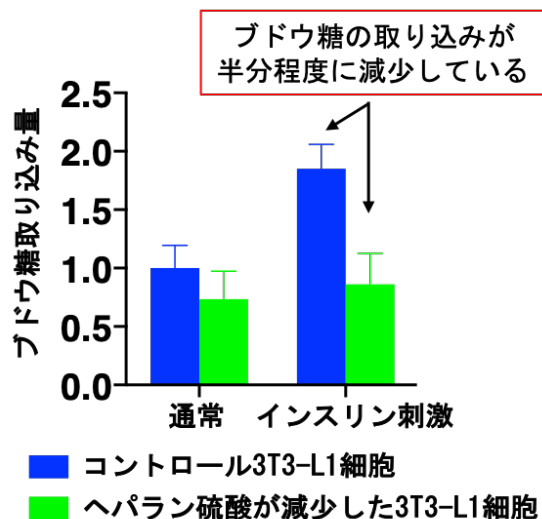


図 2. ヘパラン硫酸が減少した 3T3-L1 細胞はインスリンによる糖取り込みが減る

3T3-L1 細胞を用いて、ヘパラン硫酸の量によるブドウ糖取り込み能力を比較検討しました。ヘパラン硫酸が減少している 3T3-L1 細胞では、コントロール細胞と比較してインスリン刺激時のブドウ糖取り込み量が半分程度に減少していました。

マウスを用いた実験

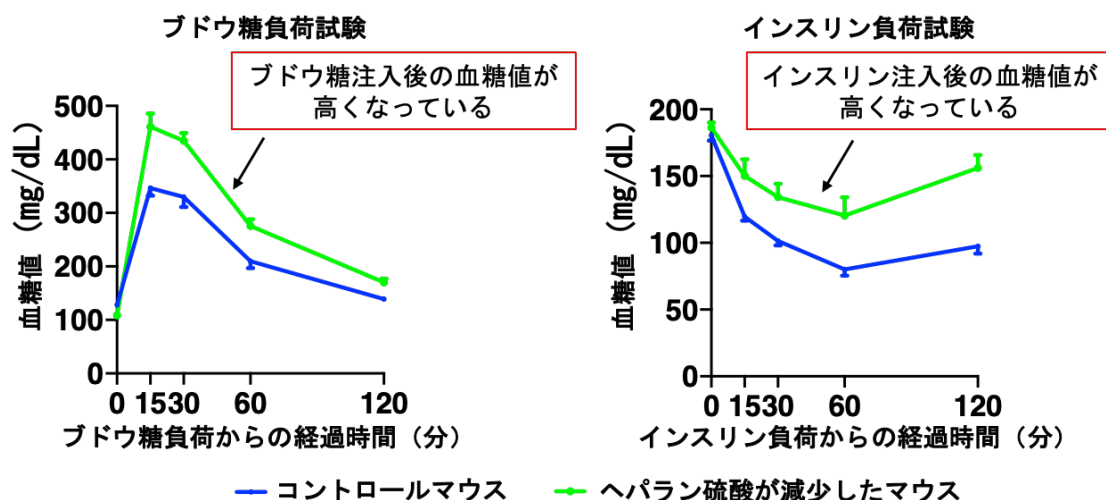


図 3. マウスの白色脂肪組織でヘパラン硫酸が減ると、インスリンの働きが低下して血糖値が上昇する

白色脂肪細胞でヘパラン硫酸が減少したマウスと通常のマウスとで血糖値を比較検討しました。ヘパラン硫酸が少ないマウスにブドウ糖を注射すると(ブドウ糖負荷試験)、コントロールマウスと比較して血糖値が高くなりました。更に、白色脂肪細胞でヘパラン硫酸が減少したマウスにインスリンを注射すると(インスリン負荷試験)、コントロールマウスと比較して、インスリンの効き目が低下して血糖値があまり低下しませんでした。以上のことから、ヘパラン硫酸が減少すると、インスリンの働きが弱まり血糖値の上昇に繋がることがわかりました。

【論文題目】

Title: Heparan sulfate promotes differentiation of white adipocytes to maintain insulin sensitivity and glucose homeostasis

Authors: Takuro Matsuzawa, Masanobu Morita, Ai Shimane, Rina Otsuka, Yu Mei, Fumitoshi Irie, Yu Yamaguchi, Kazuhiko Yanai and Takeo Yoshikawa

タイトル:ヘパラン硫酸は白色脂肪細胞の分化を促進し、インスリン感受性とブドウ糖恒常性を維持する

著者名:松澤拓郎、守田匡伸、島根彩衣、大塚里奈、梅焜、入江史敏、山口祐、谷内一彦、吉川雄朗

掲載誌名:Journal of Biological Chemistry

DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101006

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野
准教授 吉川 雄朗

Eメール: tyoshikawa@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
電話番号: 022-717-8032

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: press@pr.med.tohoku.ac.jp