

# 生活習慣病の病態解明と分子標的の探索

群馬大学・秋田大学・名古屋大学 共同プロジェクト

## 平成30年度 イノベーション、 新技術開発に関する成果



## 泉 哲郎

群馬大学  
生体調節研究所  
遺伝生化学分野  
教授

# 肥満治療標的としてのインスリン・GDF3・ALK7シグナル系の発見

## 概要

食後、過栄養状態などで膵β細胞より分泌が増大するインスリンは、これまで肥満細胞に直接働いて脂肪分解を抑制すると考えられてきた。本研究では、インスリンが脂肪組織マクロファージに働いてGDF3という分子の産生を促進し、脂肪細胞上のGDF3受容体ALK7を活性化することにより、脂肪分解を抑制して脂肪蓄積を増大させる作用機構を発見した。この新奇シグナル系を抑制することにより、肥満およびそれに伴う合併症の発症を抑制できることが期待され、現在、肥満マウスを用いた治療効果を検討中である。

## 論文

Bu Y, Okunishi K, Yogosawa S, Mizuno K, Irudayam MJ, Brown CW, and Izumi T (2018). Insulin regulates lipolysis and fat mass in adipocytes by upregulating growth/differentiation factor 3 in adipose macrophages. *Diabetes*, 67, 1761-1772.

## 村上 正巳

群馬大学大学院  
医学系研究科  
臨床検査医学分野  
教授

# 自己免疫性脂質異常症の診断方法の確立

## 概要

リポ蛋白リパーゼ(LPL)は脂肪細胞や筋細胞で合成・分泌され、毛細血管内皮細胞表面に存在するアンカー蛋白であるGPIHBP1によって血管内腔に移送され、TG-richリポ蛋白を代謝します。私たちは、GPIHBP1自己抗体による高TG血症という新たな脂質異常症の病態を発見し、GPIHBP1に対する自己抗体測定試薬の開発に成功しました。現在、LPL自己抗体の測定試薬の開発に取り組んでおり、自己免疫性脂質異常症の診断方法の確立を目指しています。

## 論文

Miyashita K, Fukamachi I, Machida T, Nakajima K, Young SG, Murakami M, Beigneux AP, Nakajima K. An ELISA for quantifying GPIHBP1 autoantibodies and making a diagnosis of the GPIHBP1 autoantibody syndrome. *Clin Chim Acta* 487:174-178, 2018.

## 抗PP特異的モノクローナル抗体の開発

### 概要

PP細胞は膵ラ氏島の辺縁部にごく少数存在し、pancreatic polypeptide (PP)を分泌する、膵内分泌細胞のひとつである。PPは薬理学濃度の投与により体重減少効果があることが知られている。PPはPYY, NPYとともにNPYファミリーを形成し、これらの中でアミノ酸一次構造の相同性が高いため、PPのみを特異的に認識する抗体はこれまで存在しなかった。我々は、PPに極めて特異性の高いモノクローナル抗体の作出に成功し、5月からIBL社(免疫生物研究所, 群馬県藤岡市)より上市されることとなった。既に数件の問い合わせがあり、未開拓のPP細胞の機能解明に必須のツールを提供することとなった。

### 論文

Hara A, Nakagawa Y, Nakao K, Tamaki M, Ikemoto T, Shimada M, Matsuhisa M, Mizukami H, Maruyama N, Watada H, Fujitani Y. Development of monoclonal mouse antibodies that specifically recognize pancreatic polypeptide. *Endocr J.* 2019 in press.

群馬大学・秋田大学・  
名古屋大学  
共同プロジェクト

### 藤谷 与士夫

群馬大学  
生体調節研究所  
分子糖代謝制御分野  
教授

## 糖尿病治療標的としての膵 $\alpha$ 細胞SGLT1の発見

### 概要

糖尿病における高グルカゴン血症の理由は不明であったが、高血糖の一因であることは明らかであった。今回、膵 $\alpha$ 細胞にグルコースとNaの共輸送体であるSGLT1が発現していることを発見し、糖尿病状態ではSGLT1の発現が増加していることを見出した。SGLT1はグルカゴン分泌を促進しており、SGLT1を抑制することで、グルカゴン分泌をコントロールし、新たな糖尿病治療法の開発につながるか検討中である。

### 論文

Suga T, Kikuchi O, Kobayashi M, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Wada E, Kohno D, Sasaki T, Takeuchi K, Kakizaki S, Yamada M, \*Kitamura T. SGLT1 in pancreatic  $\alpha$  cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol Metab* 19: 1-12, 2019.

群馬大学・秋田大学・  
名古屋大学  
共同プロジェクト

### 北村 忠弘

群馬大学  
生体調節研究所  
代謝シグナル解析分野  
教授