

## 肥満がインスリン分泌細胞の機能を低下させる仕組みを解明

肥満はさまざまな臓器の機能を低下させることが知られています。インスリン分泌を行う膵β細胞もその一つで、肥満により機能が低下し、糖尿病発症をもたらします。本研究では、その仕組みとして、代謝産物センサー分子 CtBP2 タンパク質が肥満病態で分解されてしまうことを、明らかにしました。

肥満は糖尿病、脂肪肝、動脈硬化といったメタボリックシンドローム関連疾患の発症に強い影響を及ぼします。また、がん、精神疾患、免疫機能など、代謝とは関連が少ないように見える疾患にも大きな影響を与えます。こうした幅広い病気の理解や治療法の開発には、肥満の病態でさまざまな臓器や細胞の機能が低下する仕組みを解明することが重要です。

インスリンを分泌する膵β細胞も、肥満の経過で機能が低下することが知られています。インスリン分泌の低下は血糖値を保つことができなくなることから糖尿病の発症に強く関わっています。しかしながら、そのメカニズムの検証においては、膵β細胞特有のメカニズムの同定が多く、肥満病態において全身に共通してみられる責任因子の同定は限られていました。肥満病態での共通項が分かれば、治療法の開発も容易になります。

本研究グループは、従来から、代謝産物の質や量を検知するセンサー分子 CtBP2 タンパク質の肥満や代謝での役割に注目してきました。今回、肥満によって膵β細胞に生じる酸化ストレスによって CtBP2 タンパク質が壊されてしまうこと、それによって膵β細胞の機能が維持できなくなり、インスリン分泌低下や糖尿病をもたらすこと、を明らかにしました。

本研究成果は、これまでの研究と合わせて、CtBP2 が肥満で機能しなくなることが、メタボリックシンドロームの発症やその病態に重要な役割を果たしていることを示しており、肥満に関連する疾患治療への応用が期待されます。

### 研究代表者

筑波大学医学医療系

島野 仁 教授

関谷 元博 准教授

## 研究の背景

肥満は糖尿病、脂肪肝、動脈硬化性疾患などのいわゆるメタボリックシンドローム関連の疾患群だけでなく、がん、精神疾患、免疫疾患など、あまり関連が認知されていないような多彩な疾患群の発症や病状の促進効果があることが知られています。そのため、肥満病態の中核的な因子を同定することは、メタボリックシンドローム関連疾患だけでなく、領域横断的な疾患群の理解や治療法の開発につながる可能性を秘めています。

肥満において糖尿病は大きな問題となっていますが、インスリン分泌細胞である膵β細胞に注目すると、経年的な肥満や代謝異常が膵β細胞の機能を低下させ、インスリン分泌が低下することが病態の一つの柱となっています。しかしながら、これまでの研究では、膵β細胞特異的なメカニズムの報告が多く、肥満に共通してみられるような病態に関する研究は少ない状況でした。本研究グループでは、先行研究として、肥満病態は肝臓における代謝産物センサー分子 CtBP2 タンパク質の不活性化により惹起されること、また、これを活性化させると糖尿病や脂肪肝に治療効果を示すことを報告しています (Sekiya M et al. 2021)。

## 研究内容と成果

本研究では、CtBP2 の膵β細胞での役割を検証しました。CtBP2 は転写共因子<sup>注1)</sup>であり、膵β細胞においては転写因子 NeuroD1 と結合して転写因子複合体を形成していることが明らかになりました (参考図)。NeuroD1 はインスリンや膵β細胞の機能維持に重要な遺伝子群の発現を調節を担っており、CtBP2 はこの NeuroD1 の機能を増強している、つまり、膵β細胞の機能維持やインスリン遺伝子発現に重要な役割を果たしていることが分かりました。また、その遺伝子発現調節は、KMT2 (酵素) などのヒストンメチル化<sup>注2)</sup>などを介してクロマチン構造を調節することで行われていることも明らかになりました。

さまざまな肥満モデルマウスにおいて、膵β細胞での CtBP2 は顕著に低下しており、ヒトの肥満者 (脳死ドナーの検体) でも CtBP2 発現量が低下していることが観察されました。膵β細胞は酸化ストレス<sup>注3)</sup>の消去能が他の細胞に比して弱いことが知られており、肥満によって生じる酸化ストレスによって CtBP2 はユビキチン<sup>注4)</sup>修飾を受け分解されるために、発現量が低下するという仕組みが明らかになりました。

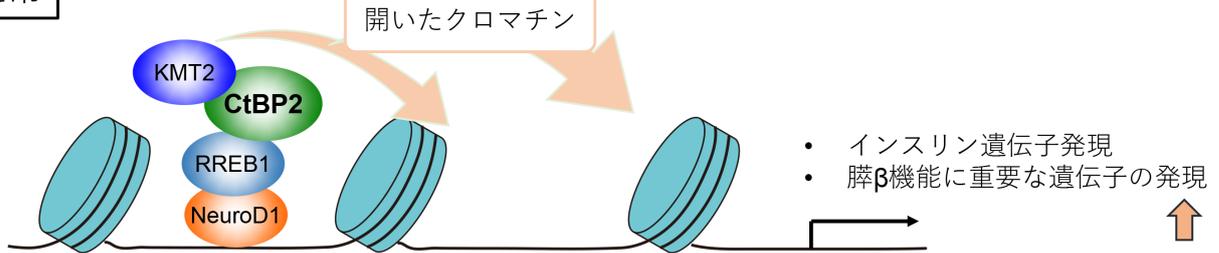
さらに、膵β細胞特異的に CtBP2 遺伝子を欠損させたマウスでは、胎生期から欠損させても生後に欠損させてもインスリン分泌低下型の糖尿病を示しました。以上のことから、長期の肥満経過における膵β細胞機能低下および糖尿病の発症のプロセスは、①肥満によって CtBP2 量が低下する、②インスリン分泌が低下する、③糖尿病を発症する、という CtBP2 を中心とした分子メカニズムで説明できると考えられます。

## 今後の展開

本研究では、肝臓に続いて膵β細胞でも、肥満における CtBP2 の不活性化が病態の原因であり、その活性化が治療効果を示すという結論に達しました。これは、肥満における膵β細胞の機能低下の新しい理解を得ただけでなく、今後、CtBP2 が肥満の分子メカニズムの共通項として、臨床応用研究などの対象となることが期待されます。

## 参考図

### 健常



### 肥満

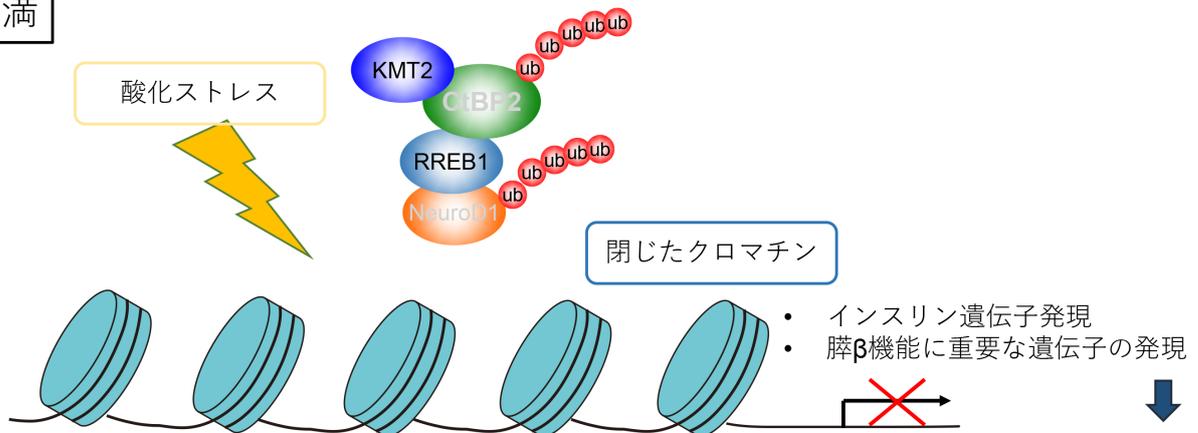


図 本研究で行なった実験の概要図

CtBP2 は RREB1 という分子を介して NeuroD1 という転写因子に結合し、さらにインスリンや膵β細胞の機能に重要な遺伝子の領域に結合、さらに核内の KMT2 などのヒストン修飾因子とも結合して、こうした領域のクロマチン構造を開き、遺伝子の発現を増加・維持している。健常状態では、この機構が働き、インスリンや他の重要な遺伝子の発現が維持されているが、肥満になると酸化ストレスが増加することで CtBP2 や NeuroD1 のユビキチン化が起これ、これらのタンパク質は分解されてしまう。そのため、β細胞の機能維持が障害され、インスリン分泌低下型の糖尿病を発症する。

## 用語解説

### 注1) 転写共因子

遺伝子発現を直接に制御する転写因子に結合して、その活性を調節する因子。

### 注2) ヒストンメチル化

遺伝子情報を持つ DNA はヒストンというタンパクに巻き付き、クロマチンという構造（タンパク質複合体に DNA が巻きついたものが数珠状に連なる）をとっている。ヒストンのメチル化やアセチル化といった代謝修飾は、このような数珠状の連なりを、固まったもの（閉じたクロマチン）や緩くほどけたもの（開いたクロマチン）にする効果があり、閉じたクロマチンはその部位の転写活性が低下、開いたクロマチンは増加していることが知られている。

### 注3) 酸化ストレス

生体はさまざまな形で酸素を使って生存しているが、その利用機構が正常に作動しないときに、活性酸素と呼ばれる生体を障害する作用（ストレス）のある酸素含有分子が生じる。そうした活性酸素によ

る生体ストレスの総称。

#### 注4) ユビキチン

生体は、ユビキチンというタンパク質を他のタンパク質に付加することで、その機能を多彩に調節しているが、とりわけ多数のユビキチン分子が付加したタンパク質は、分解が促進される。

#### 研究資金

本研究は、AMED 革新的先端研究支援事業（新規エネルギー代謝センサー分子によって制御される脂質代謝経路の解明と医療応用）、AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業（代謝産物センサー分子を標的にした糖尿病・肥満関連疾患の包括的な治療体系の構築）、科研費(20K08855)、武田科学振興財団、小野医学研究財団、日本糖尿病財団による研究プロジェクトの一環として実施されました。

#### 掲載論文

【題名】 Loss of CtBP2 may be a mechanistic link between metabolic derangements and the progressive impairment of pancreatic  $\beta$ -cell function.

(CtBP2 の喪失は代謝異常と  $\beta$  細胞機能障害の進展をつなぐ分子となり得る)

【著者名】 Motohiro Sekiya<sup>1,\*4,#</sup>, Yang Ma<sup>1\*</sup>, Kenta Kainoh<sup>1</sup>, Kenji Saito<sup>1</sup>, Daichi Yamazaki<sup>1</sup>, Tomomi Tsuyuzaki<sup>1</sup>, Wanpei Chen<sup>1</sup>, Putu Indah Paramita Adi Putri<sup>1</sup>, Hiroshi Ohno<sup>1</sup>, Takafumi Miyamoto<sup>1</sup>, Yoshinori Takeuchi<sup>1</sup>, Yuki Murayama<sup>1</sup>, Yoko Sugano<sup>1</sup>, Yoshinori Osaki<sup>1</sup>, Hitoshi Iwasaki<sup>1</sup>, Naoya Yahagi<sup>1</sup>, Hiroaki Suzuki<sup>1</sup>, Kaori Motomura<sup>1</sup>, Takashi Matsuzaka<sup>1,2</sup>, Kazuya Murata<sup>3</sup>, Seiya Mizuno<sup>3</sup>, Satoru Takahashi<sup>3</sup>, Hitoshi Shimano<sup>1</sup>

1. Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Medicine, University of Tsukuba

2. Transborder Medical Research Center, University of Tsukuba

3. Laboratory Animal Resource Center in Transborder Medical Research Center, University of Tsukuba

【掲載誌】 *Cell Reports*

【掲載日】 2023年8月8日

【DOI】 10.1016/j.celrep.2023.112914

#### 問い合わせ先

【研究に関すること】

関谷 元博（せきや もとひろ）

筑波大学 医学医療系 准教授

URL: <https://www.u-tsukuba-endocrinology.jp/>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp