

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		心血管・代謝疾患における脂質シャペロンと小胞体ストレス応答の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Elucidation of Lipid Chaperones and ER stress in Cardiovascular and Metabolic Diseases			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)フルハシ	名)マサト	研究期間 B	2010～ 2011年
	漢字 CB	古橋	真人	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	FURUHASHI	Masato	研究機関名	札幌医科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		古橋真人 札幌医科大学 内科学第二講座 助教			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>脂質シャペロンファミリーの1つである脂肪酸結合タンパク aP2 (FABP4/A-FABP)と mal1 (FABP5/E-FABP)は、脂肪細胞とマクロファージに発現し、代謝と炎症反応の両側面からメタボリックシンドロームの成因に深く関わっている (Furuhashi M, et al. <i>Nat Rev Drug Discov</i> 2008)。我々は、糖尿病および動脈硬化に対して aP2 が新規の薬物治療ターゲットになることを示した (Furuhashi M, et al. <i>Nature</i> 2007)。最近、アミノ酸配列上明らかな分泌シグナルを持たないものの aP2 が脂肪細胞から分泌されることが報告されたが、aP2 の分泌機構や生理的活性については不明である。当教室で 30 年以上継続して行っている疫学調査(端野・壮瞥町研究)の血液サンプルを用いて血中 aP2 の動態を観察したところ、血中 aP2 濃度は肥満度とは独立したインスリン抵抗性の規定因子であった。また、透析患者での検討から、血中 aP2 濃度が予後規定因子になる可能性が示された。</p> <p>一方近年、糖尿病や動脈硬化を含めた様々な病態と炎症反応との相互関連において小胞体ストレスの関与が注目されている。様々な刺激あるいはストレスにより小胞体におけるタンパク質のフォールディング過程に破綻が生じると、小胞体内に折り畳み不全の高次構造の異常なタンパク質(unfolded protein)が蓄積するようになる。小胞体には、この蓄積を感知して下流にシグナルを伝える役割を担ういわばセンサータンパク質が存在し、IRE1、ATF6 および PERK という 3 種類の小胞体膜貫通タンパク質によって制御されている。しかしながら、ストレス応答におけるセンサーシグナルとそれぞれの病態との関連については不明な点が多い。PERK^{+/-}マウスおよび PERK ノックダウン細胞を用いて検討を行ったところ、センサータンパク質の PERK の減少はマウスおよび細胞において小胞体機能のコンプロマイズ化を起こし、炎症の惹起と共にインスリン抵抗性を引き起こすことを確認した。</p>					
キーワード FA	脂肪酸結合タンパク	小胞体ストレス	メタボリックシンドローム		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）											
雑誌	論文標題 ^{GB}	Lipid chaperones in metabolic inflammation									
	著者名 ^{GA}	Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, Miura T			雑誌名 ^{GC}		Int J Inflam				
	ページ ^{GF}	642612	発行年 ^{GE}		2	0	1	1	巻号 ^{GD}	2011	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Serum fatty acid-binding protein 4 is a predictor of cardiovascular events in end-stage renal disease									
	著者名 ^{GA}	Furuhashi M, Ishimura S, Ota H, Hayashi M, Nishitani T, Tanaka M, Yoshida H, Shimamoto K, Hotamisligil GS, Miura T			雑誌名 ^{GC}		PLoS ONE				
	ページ ^{GF}	e27356	発行年 ^{GE}		2	0	1	1	巻号 ^{GD}	6	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Elevation of fatty acid-binding protein 4 is predisposed by family history of hypertension and contributes to blood pressure elevation									
	著者名 ^{GA}	Ota H, Furuhashi M, Ishimura S, Koyama M, Okazaki Y, Mita T, Fuseya T, Yamashita T, Tanaka M, Yoshida H, Shimamoto K, Miura T					雑誌名 ^{GC}		Am J Hypertens		
	ページ ^{GF}	1124 ~ 1130	発行年 ^{GE}		2	0	1	2	巻号 ^{GD}	25	
図書	著者名 ^{HA}										
	書名 ^{HC}										
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}						総ページ ^{HE}		
図書	著者名 ^{HA}										
	書名 ^{HC}										
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}						総ページ ^{HE}		

欧文概要^{EZ}

Fatty acid-binding proteins (FABPs) are a family of lipid chaperones. Among FABPs, aP2 (FABP4/A-FABP) and mal1 (FABP5/E-FABP) are expressed in both adipocytes and macrophages. We have demonstrated that both aP2 and mal1 play a significant role in many aspects of metabolic syndrome. We recently developed a specific inhibitor of aP2 and showed that it can treat diabetes and atherosclerosis in several animal models in a target specific manner. Interestingly, it has been shown that aP2 is secreted from adipocytes although there are no typical signal peptides of secretion. Several clinical studies have demonstrated that serum aP2 levels are associated with obesity, type 2 diabetes, and risk for cardiovascular diseases. However, it is still unknown whether secreted aP2 might have a physiological function. Using blood samples of the Tanno-Sobetsu Study cohort, we measured aP2 concentration and found that aP2 was an independent predictor of insulin resistance independent of adiposity. We also demonstrated that aP2 concentration would be a prognostic marker for cardiovascular disease.

On the other hand, the endoplasmic reticulum (ER) is a vital organelle that serves as the quality control device for proteins and coordinates the synthesis, folding, and trafficking of proteins. The proper function of ER is critical for metabolism. ER stress and inappropriate adaptation through the unfolded protein response (UPR) is a feature of obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. The principal branches of UPR signaling are mediated through three molecules: inositol-requiring enzyme 1 (IRE1), PKR-like endoplasmic-reticulum kinase (PERK) and activating transcription factor 6 (ATF6). It has been indicated that ER stress is critical to the initiation and integration of pathways of inflammation and several diseases. However, the role of each canonical UPR sensor in metabolic regulation is not yet clearly understood. We examined the role of the PERK pathway in obesity and peripheral insulin sensitivity. Since PERK knockout mice are lethal, we used PERK heterozygous (*Perk*^{+/-}) mice. *Perk*^{+/-} mice on a high fat diet had higher levels of glucose levels during glucose tolerance and insulin tolerance tests than did the controls, indicating that *Perk*^{+/-} mice are more insulin resistant. Compromise of the PERK branch led to activation of inflammation and inhibition of insulin receptor signaling.