
メタボリックシンドローム病態形成における
チロシンホスファターゼ1Bの役割

16590876

平成16年度～平成18年度科学研究費補助金
(基盤研究(C)) 研究成果報告書

滋賀医科大学附属図書館



2006014398

平成19年6月

研究代表者 前川 聡
滋賀医科大学医学部助教授

研究組織

研究代表者：前 川 聡（滋賀医科大学医学部 助教授）

交付決定額(配分額) (金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 16 年度	1,500,000	0	1,500,000
平成 17 年度	1,000,000	0	1,000,000
平成 18 年度	1,000,000	0	1,000,000
総計	3,500,000	0	3,500,000

研究発表

(1) 学術誌等

Yoshizaki T, Maegawa H, Egawa K, Ugi S, Nishio Y, Imamura T, Kobayashi T, Tamura S, Olefsky JM, Kashiwagi A. Protein phosphatase 2C α as a positive regulator of insulin sensitivity through direct activation of phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-L1 adipocytes. **J Biol Chem**, 279:22715-22726, 2004.

Nagata R, Nishio Y, Sekine O, Nagai Y, Maeno Y, Ugi S, Maegawa H, and Kashiwagi A. Single nucleotide polymorphism (-468 G to A) at the promoter region of SREBP-1c associates with a genetic defect of fructose-induced hepatic lipogenesis. **J Biol Chem**, 279: 29031-29042, 2004.

Shi K, Egawa K, Maegawa H, Nakamura T, Ugi S, Nishio Y, Kashiwagi A. Protein-Tyrosine Phosphatase 1B Associates Insulin Receptor and Negatively Regulates Insulin Signaling without Receptor Internalization. **J Biochem Tokyo**, 136: 89-96, 2004

Ugi S, Imamura T, Maegawa H, Egawa K, Yoshizaki T, Shi K, Obata T, Ebina Y, Kashiwagi A and

Olefsky JM Protein Phosphatase 2A Negatively Regulates Insulin's Metabolic Signaling Pathway by Inhibiting Akt (Protein Kinase B) Activity in 3T3-L1 Adipocytes. **Mol Cell Biol**, 24, 8778-8789, 2004.

Hashimoto T, Nakamura T, Maegawa H, Nishio Y, Egawa K, and Kashiwagi A. Regulation of ATP-sensitive potassium channel (Kir6.2) in insulin-producing intestinal progenitor cells. **J Biol Chem**, 280, 1893-1900, 2005

Kodama K, Nishio Y, Sekine O, Sato Y, Egawa K, Maegawa H, Kashiwagi A. Bidirectional regulation of monocyte chemoattractant protein-1 gene expression at distinct sites of its promoter by nitric oxide in vascular smooth muscle cells **Am J Physiol. Cell Ph** 289:C582-90, 2005

Maeda S, Tsukada S, Kanazawa A, Sekine A, Tsunoda T, Koya D, Maegawa H, Kashiwagi A, Babazono T, Matsuda M, Tanaka Y, Fujioka T, Hirose H, Eguchi T, Ohno Y, Groves CJ, Hattersley AT, Hitman GA, Walker M, Kaku K, Iwamoto Y, Kawamori R, Kikkawa R, Kamatani N, McCarthy MI, and Nakamura Y. Genetic variations in the gene encoding TFAP2B are associated with type 2 diabetes. **J Hum Genet**. 50: 283-292, 2005

Tao Y, Maegawa H, Ugi S, Ikeda K, Nagai Y, Egawa K, Nakamura T, Tsukada S, Nishio Y, Maeda S, and Kashiwagi A. The transcription factor AP-2 causes cell enlargement and insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. **Endocrinology** 147: 1685-1696, 2006.

Tsukada S, Tanaka Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Kawamori R, and Maeda S. Intronic polymorphisms within TFAP2B regulate transcriptional activity and affect adipocytokine gene expression in differentiated adipocytes. **Mol Endocrinol**. 20:1104-1111, 2006.

Kadowaki T, Serikawa A, Murata K, Maegawa H, Takamiya T, Okamura T, El-Saed A, Miyamatsu N, Enmundowicz D, Kita Y, Sutton-Tyrrell K, Kuller L.H. and Ushima H. Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a population-based study. **International J Obesity** 30:1163-5, 2006

Uzu T, Kimura G, Yamauchi A, Kanasaki M, Issiki K, Araki S, Sugimoto T, Nishio Y, Maegawa H, Koya D, Haneda M and Kashiwagi A. Enhanced sodium sensitivity and disturbed circadian rhythm of blood pressure in essential hypertensive patients with metabolic syndrome. **J. Hypertension** 24:1627-1632, 2006

Kadowaki T, Sekikawa A, Okamura T, Takamiya T, Kashiwagi A, Zaky WR, Maegawa H, El-Saed A, Nakamura Y, Evans RW, Edmundowicz D, Kita Y, Kuller LH, Ueshima H. Higher Levels of Adiponectin in American than in Japanese Nlen despite obesity **Metabolism** 55:1561-3, 2006

Ikeda K, Maegawa H, Ugi S, Tao Y, Nishio Y, Tsukada S, Maeda S and Kashiwagi A. The transcription factor AP-2□ regulates adiponectin gene expression. **J Biol Chem** 281:31245-53, 2006

Takemoto T, Nishio Y, Sekine O, Ikeuchi C, Nagai Y, Maeno Y, Maegawa H, Kimura H, Kashiwagi A RBMX is a novel hepatic transcripitinal regulator of SREBP-1c gene to high-fructose diet. **FEBS letter** 581: 218-22, 2007

Sato Y, Nishio Y, Sekine O, Kodama K, Nagai Y, Nakamura T, Maegawa H, Kashiwagi A. Increased expression of CCAAT/enhancer binding protein-beta and delta and monocyte chemoattractant protein-1 genes in aortas from hyperinsulinemic rats. **Diabetologia**,50: 481-9, 2007

前川 聡 分子糖尿病の進歩 -基礎から臨床まで- PTP1B とメタボリックシンドローム 金原出版 p81-87, 2004

前川 聡 江川克哉 卯木 智 インスリン感受性調節における脱リン酸化酵素の多様性 糖尿病学 2005 診断と治療社 p52-59, 2005

(2) 口頭発表

Maegawa H, Ugi S, Yoshizaki T, Egawa K, Kashiwagi A. Phosphatases Positively and Negatively Regulate Insulin Sensitivity Downstream of IRS-1. Keystone Symposia 2004

Ugi S, Maegawa H, Egawa K, Nishio Y, Yoshizaki T, Shi K, Tao Y, Ikeda K, Kashiwagi A. Free Fatty Acid(FFA)Cause Insulin Resistance via Activating Protein Phosphatase 2A (PP2A) in 3T3-L1 Adipocytes. The 6th Insulin Action symposium 2004 (シンポジウム)

Shi K, Maegawa H, Ugi S, Shimizu S, Yoshizaki T, Tao Y, Ikeda K, Egawa K, Nishio Y, and Kashiwagi A. Anchoring on Endoplasmic Reticulum of PTP1B is essential for its Activation of SREBP-1 Gene Expression. The 6th Insulin Action symposium 2004

Maegawa H, Shi K, EgawaK, Nishio Y, Kashiwagi A. Anchoring on Endoplasmic Reticulum of

PTP1B is Essential for its Activation of SREBP-1 Gene Expression Keystone symposia 2005

Shi K, Ugi S, Maegawa H, Guo B, Yoshizaki T, Egawa K, Nishio N, Koya D, Nakamura T, Kashiwagi A. Anchoring of PTP1B on Endoplasmic Reticulum is essential for its Activation of SREBP-1 Gene Expression. 65rd Annual meeting of American Diabetes Association 2005

Ugi S, Maegawa H, Nishio Y, Egawa K, Kashiwagi A.. PP2A Activation and TRB3 Induction are the Two Independent Mechanisms of FFA-induced Insulin Resistance. 65rd Annual meeting of American Diabetes Association 2005

Ikeda K, Maegawa H, Ugi S, Tao Y, Tsukada AS, Yoshizaki T, Matsumura K, Egawa K, Nishio Y, Maeda S, Kashiwagi A. Transcription factor AP-2 β , a novel candidate gene for obese type 2 diabetes, negatively regulates adiponectin gene expression. Insulin Action symposium 2005

Ugi S, Maegawa H, Nishio Y, Kashiwagi A. FFA induces insulin resistance through the different mechanisms in adipocytes and hepatocytes. Insulin Action symposium 2005

Tao Y, Maegawa H, Ugi S, Ikeda K, Nishio Y, Maeda S, Kashiwagi A. Transcription factor AP-2 β causes hypertrophy and dysfunction of adipocytes. Insulin Action symposium 2005

Ikeuchi T, Nishio Y, Sekine O, Nagai Y, Ugi S, Takemoto T, Maegawa H, Kimura H, Kashiwagi A. A Newly Identified RNA Binding Motif Protein Controls Transcription of SREBP-1c Gene in the Liver of High-Fructose Fed Mice. 66rd Annual meeting of American Diabetes Association 2006

Sekine O, Nishio Y, Sato Y, Nagai Y, Ikeuchi C, Ugi S, Maegawa H, Kashiwagi A. Increased Expression of CCAAT/Enhancer Binding Protein-B and Δ and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Genes in Aortas from Hyperinsulinemic Rats 66rd Annual meeting of American Diabetes Association 2006

† Nomura S, Nakanura T, Hashimoto T, Nishio Y, Maegawa H, Kashiwagi A. MafA Enables Rat Intestine to Newly Synthesize Insulin and Ameliorate Hyperglycemia in Streptozocin-Induced Diabetic Rats 66rd Annual meeting of American Diabetes Association 2006

Ikeuchi, C Nishio Y, Sekine O, Nagai Y, Takemoto, T Kimura H, Maegawa H, Kashiwagi A. Identification of fructose-induced nuclear protein regulating the transcription of sterol regulatory element binding protein-1c gene. Insulin Action symposium 2006

Ikeda K, Maegawa H, Ugi S , Tao Y, Tsukada S, Nishio Y, Maeda S, Kashiwagi A. Transcription factor AP-2 β : A novel candidate gene for obese type 2 diabetes and a negative regulator of adiponectin gene expression Insulin Action symposium 2006

Ugi S , Maegawa H, Ikeda K, Tao Y, Nishio Y, Kashiwagi A. The transcription factor AP-2 causes cell enlargement and abnormal adipocytokine expression in 3T3-L1 adipocytes. Insulin Action symposium 2006

Sekine O, Nishio Y, Sato Y, Nagai Y, Ikeuchi C, Ugi S, Maegawa H, Kashiwagi A. Increased expression of CCAAT/enhancer binding protein- β and - δ and monocyte chemoattractant protein-1 genes in aortas from hyperinsulinemic rats. Insulin Action symposium 2006

研究の概要

チロシン脱リン酸化酵素の一つである PTP1B は、インスリン受容体や IRS-1 を脱リン酸化することで、インスリン抵抗性を引き起こす。我々は、高ブドウ糖および高インスリン培養肝細胞や、高果糖食負荷ラット肝臓において、PTP1B の発現が亢進し、PTP1B がインスリン抵抗性の原因として重要であることを報告してきた。さらに、PTP1B が PP2A を活性化し、活性化した PP2A が SP1 を活性化することで、SREBP-1 の転写を刺激して SREBP-1 発現を増加させることを報告し、PTP1B がインスリン抵抗性の原因としてだけでなく、高中性脂肪(TG)血症の原因にもなることを示した。

PTP1B はその C 末端を介して endoplasmic reticulum (ER) に局在しており、この局在が PDGF 受容体の脱リン酸化に重要と報告されている。今回、PTP1B の SREBP-1 発現刺激作用における ER 局在の意義について検討した。PTP1B wild type(WT)、ER に局在できない C 末端欠損変異体(Δ CT)、 Δ CT に CAAX motif を付加し、細胞膜や ER に局在させた変異体(Δ CT-CCAX)を発現するアデノウイルスを作成し、Fao 肝細胞およびマウス初代培養肝細胞に過剰発現させ比較検討した。Fao 細胞およびマウス初代培養肝細胞において、3 種の PTP1B ともインスリンシグナルを抑制し、インスリン抵抗性を惹起したことより、インスリンシグナルにおいては、PTP1B の細胞内局在は重要でないと考えられた。WT 過剰発現により SREBP-1c の発現が増加したが、 Δ CT では増加しなかった。一方、 Δ CT-CCAX は、SREBP-1c の発現を亢進した。これらの SREBP-1 発現増加作用は、PTP1B が PP2A と結合しその活性を上昇させるかによると考えられた。以上より、PTP1B の細胞内局在が、PP2A との結合に重要であると考えられた。

以上の成績により、PTP1B が肝臓において、メタボリックシンドロームの病態形成に重要な役割を果たしていることが明らかになった。