

平成 22 年 4 月 23 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19591045

研究課題名（和文）

メタボリックシンドロームにおける脂肪細胞肥大化分子 AP2 β の役割

研究課題名（英文）

The role of AP2 β , the molecule which leads to adipocyte hypertrophy, in the metabolic syndrome.

研究代表者

卯木 智 (UGI SATOSHI)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：20378483

研究成果の概要（和文）：

生検皮下脂肪組織および内臓脂肪組織を用いて、アディポネクチン、レプチン、IL-6 発現量と、2 型糖尿病とその遺伝子座が関連する転写因子 TFAP2B 発現量との相関を検討した。その結果、TFAP2B の発現量とアディポネクチン発現量とは負に相関し、レプチンおよび IL-6 発現量とは正相関した。これらの結果はこれまでの我々の *in vitro* での結果と一致しており、AP-2 β が脂肪組織におけるアディポカイン発現を制御している可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

To determine the potential role of TFAP2B in the regulation of expression of adiponectin, leptin and interleukin-6 (IL-6) *in vivo*, we quantified the mRNA expression levels of these adipokines and TFAP2B in visceral (omental) and abdominal subcutaneous adipose tissues of 66 individuals and studied their correlations. We found that TFAP2B mRNA correlated negatively with adiponectin expression in the subcutaneous adipose tissue. Furthermore, TFAP2B mRNA expression correlated negatively with leptin and positively with IL-6 expression in both subcutaneous and omental adipose tissues. These relationships are consistent with our *in vitro* observations and indicate that TFAP2B seems to regulate the expression of various adipokines *in vivo*.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：メタボリックシンドローム、内臓脂肪、アジポカイン、AP2β

1. 研究開始当初の背景

メタボリックシンドロームの成因として、脂肪組織の異常が注目されている。脂肪組織は、種々の生理活性物質（アディポカイン）を分泌し、全身の代謝調節、恒常性維持を行っている。肥満、すなわち、脂肪細胞の肥大化が起こると、アディポカイン産生異常が生じ、これがメタボリックシンドローム発症の中心的役割を果たしていると考えられる。我々は、肥満2型糖尿病において遺伝座が関連する転写因子 TFAP2B を同定した。我々のこれまでの *in vitro* における検討において、本遺伝子が脂肪細胞肥大化因子であること、種々のアディポカインの発現を制御することを報告してきた。しかし、実際に生体における TFAP2B の役割については不明であった。

2. 研究の目的

本研究は、以下の課題を明らかにすることを目的とした。

(1) 各種アディポカイン発現における皮下脂肪、内臓脂肪の役割、血中濃度を与える影響。

(2) AP-2β が生体内においてアディポカイン発現を制御しているという仮説の検証。

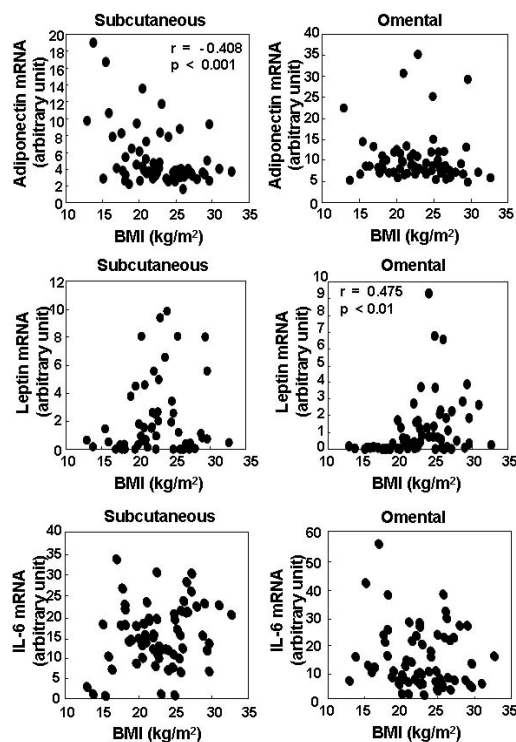
3. 研究の方法

(1) 腹部手術により得られた66症例の腹部生検皮下脂肪組織および大網脂肪組織を用いて、皮下脂肪および内臓脂肪組織におけるアディポネクチン、レプチン、IL-6などのアディポカイン遺伝子を定量的PCR法にて定量し、血中濃度との関係やBMIがアディポカイン遺伝子発現に影響するか検討した。

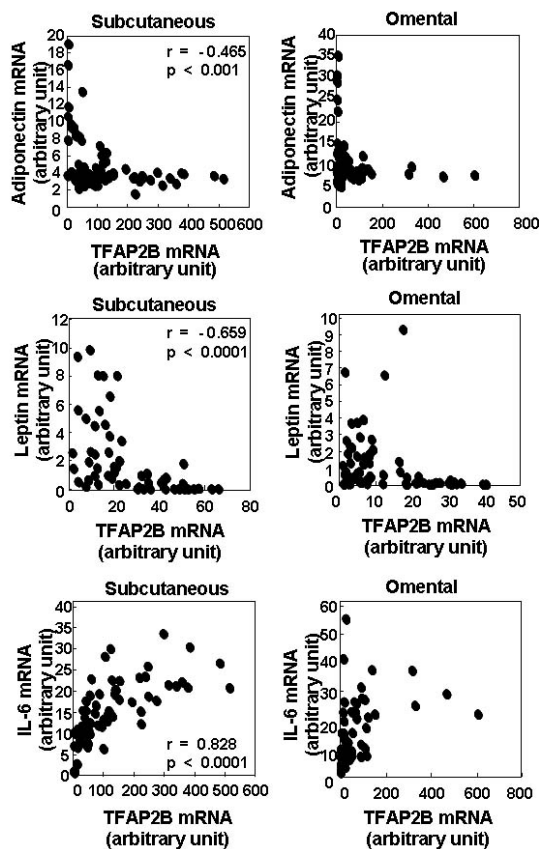
(2) 2型糖尿病とその遺伝子座が関連する転写因子 TFAP2B の皮下脂肪および内臓脂肪における発現量それぞれのアディポカイン発現との相関を検討した。

4. 研究成果

(1) BMIは血中アディポネクチン濃度と負に相関、レプチン濃度とは正相関した。皮下脂肪組織におけるアディポネクチン発現はBMIと負に相関した。一方、内臓脂肪におけるレプチン発現は、血中濃度およびBMIと正相関した。一方、IL-6発現は皮下脂肪、内臓脂肪ともBMIとは相関しなかったが、内臓脂肪におけるIL-6発現は血中濃度と相関した。以上より、アディポカインにより、その発現や血中濃度における寄与が皮下脂肪組織と内臓脂肪組織において異なることが示唆された。



(2) 我々が報告した2型糖尿病とその遺伝子座が関連する転写因子 TFAP2B の脂肪組織における発現量とアディポカイン発現との関係を検討したところ、皮下脂肪において、TFAP2B 発現とアディポネクチン発現は負に相関した。さらに、皮下脂肪・内臓脂肪ともにおいて、TFAP2B 発現はレプチン発現と負に、IL-6 発現と正相関した。これらの結果は、これまでの我々の *in vitro* での結果と一致しており、AP-2β が脂肪組織におけるアディポカイン発現を制御している可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

(1) Kondo K, Morino K, Nishio Y, Kondo M, Fuke T, Ugi S, Iwakawa H, Kashiwagi A, Maegawa H. Effects of a Fish-Based Diet on the Serum Adiponectin Concentration

in Young, Non-Obese, Healthy Japanese Subjects. *J Atheroscler Thromb.* in press.

査読有

(2) Meng X, Kondo M, Morino K, Fuke T, Obata T, Yoshizaki T, Ugi S, Nishio Y, Maeda S, Araki E, Kashiwagi A, Maegawa H. Transcription factor AP-2beta: a negative regulator of IRS-1 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010, 392(4):526-32. 査読有

(3) Fuke T, Yoshizaki T, Kondo M, Morino K, Obata T, Ugi S, Nishio Y, Maeda S, Kashiwagi A, Maegawa H. Transcription factor AP-2beta inhibits expression and secretion of leptin, an insulin-sensitizing hormone, in 3T3-L1 adipocytes. *Int J Obes (Lond).* in press. 査読有

(4) Ugi S, Nishio Y, Yamamoto H, Ikeda K, Kobayashi M, Tsukada S, Kondo M, Morino K, Obata T, Yoshizaki T, Uzu T, Naitoh H, Tani T, Maeda S, Kashiwagi A, Maegawa H. Relation of the expression of transcriptional factor TFAP2B to that of adipokines in subcutaneous and omental adipose tissues. *Osesity 2009* in press

査読有

(5) Ugi S, Shi K, Nishio Y, Shimizu S, Guo B, Sekine O, Ikeda K, Egawa K, Yoshizaki T, Nagai Y, Koya D, Takada T, Torii R, Kimura H, Kashiwagi A, Maegawa H. Membrane localization of protein-tyrosine phosphatase 1B is essential for its activation of sterol regulatory element-binding protein-1 gene expression and consequent hypertriglyceridaemia. *J Biochem.* 2009 146(4):541-7. 査読有

(6) Omura Y, Nishio Y, Takemoto T, Ikeuchi C, Sekine O, Morino K, Maeno Y,

Obata T, Ugi S, Maegawa H, Kimura H, Kashiwagi A. SAFB1, an RBMX-binding protein, is a newly identified regulator of hepatic SREBP-1c gene. *BMB Rep.* 2009 42(4):232-7. 査読有

(7) Kondo M, Maegawa H, Obata T, Ugi S, Ikeda K, Morino K, Nakai Y, Nishio Y, Maeda S, Kashiwagi A. Transcription factor AP-2beta: a positive regulator of MCP-1 gene expression. *Endocrinology.* 2009 ;150(4):1654-61. 査読有

(8) Shi K, Ugi S, Shimizu S, Sekine O, Ikeda K, Egawa K, Yoshizaki T, Nagai Y, Nishio Y, Takada T, Torii R, Kimura H, Kashiwagi A, Maegawa H. Membrane localization of protein-tyrosine phosphatase 1B is essential for its activation of sterol regulatory element-binding protein-1 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 363(3):626-32. 査読有

(9) Maegawa H, Nishio Y, Nakao K, Ugi S, Maeda K, Uzu T, Kashiwagi A. Short-term low-dosage pioglitazone treatment improves vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2007 54(4):613-8. 査読有

〔学会発表〕(計9件)

(1) 近藤基之, 前川聡, 小畑利之, 福家智也, 森野勝太郎, 吉崎健, 卯木智, 西尾善彦, 前田土郎, 柏木厚典 肥満2型糖尿病発症候補遺伝子 AP-2B は、PKC α による活性調節を受け炎症性サイトカインの分泌を制御する 2009 日本糖尿病学会総会

(2) 福家智也, 前川聡, 近藤基之, 森野勝太郎, 吉崎健, 小畑利之, 卯木智, 西尾善彦, 前田土郎, 柏木厚典 肥満2型糖尿病発症候補遺伝子は、レプチン発現を負に制御する

2009 日本糖尿病学会総会

(3) 福家智也, 前川聡, 近藤基之, 池田和弘, 森野勝太郎, 小畑利之, 卯木智, 西尾善彦, 前田土郎, 柏木厚典 肥満2型糖尿病発症候補遺伝子は、レプチン遺伝子発現を負に制御する 2008 日本糖尿病学会総会

(4) 近藤基之, 前川聡, 福家智也, 池田和弘, 森野勝太郎, 小畑利之, 卯木智, 西尾善彦, 前田土郎, 柏木厚典 肥満2型糖尿病発症候補遺伝子は、MCP-1 分泌をプロモーターレベルから正に制御する 2008 日本糖尿病学会総会

(5) 卯木智、前川聡、柏木厚典 The Transcription Factor AP-2beta the candidate gene for causing metabolic syndrome. *Diabetes Leading Edge Conference 2008*

(6) Omura Y, Nishio Y, Takemoto T, Ikeuchi C, Sekine O, Morino K, Maeno Y, Obata T, Ugi S, Maegawa H, Kimura H, Kashiwagi A. SAFB1, an RBMX-binding protein, is a newly identified regulator of hepatic SREBP-1c gene. The 68th annual meeting of American Diabetes Association 2008

(7) Kondo M, Maegawa H, Morino K, Fuke T, Obata T, Ugi S, Nishio Y, Maeda S, Kashiwagi A. Activation of Transcription factor AP-2beta: mediated by protein kinase C aggravates expression of inflammatory adipokines in differentiated adipocytes. The 68th annual meeting of American Diabetes Association 2008

(8) 卯木智, 前川聡, 柏木厚典 皮下および内臓脂肪組織生検によるアディポサイトカイン調節機構の検討 2007 日本肥満学会

(9) 近藤基之、前川聡、池田和弘、福家智也、森野勝太郎、小畑利之、卯木智、西尾善彦、

前田士郎、柏木厚典 肥満 2 型糖尿病発症関
連遺伝子は MCP-1 分泌を正に制御する 分
子糖尿病シンポジウム 2007

6. 研究組織

(1) 研究代表者

卯木 智 (UGI SATOSHI)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号：20378483

(2) 研究分担者

前田 士郎 (MAEDA SHIRO)
独立行政法人理化学研究所・遺伝子多型セン
ター・チームリーダー
研究者番号：50314159