

| | | | |
|------------------|---|-------|-----------------|
| 講座名（専門科目名） | 内分泌・代謝内科学 | 教授氏名 | 下村 伊一郎 |
| 学生への指導方針 | 一人一人の研究者としての自己実現と世の中の役に立つ研究が達成できるように、教室全体でサポートする。 | | |
| 学生に対する要望 | 内臓脂肪蓄積によって発症するメタボリックシンドロームは、心血管疾患の発症基盤であり、健康寿命延伸のために克服すべき最大の課題である。メタボリックシンドロームの病態メカニズムの解明と治療につながる根源的な研究を行う。 | | |
| 問 合 せ 先 | (Tel) 06-6879-3732 (Email) shimomura@endmet.med.osaka-u.ac.jp wokuno@endmet.med.osaka-u.ac.jp | 担 当 者 | 下村 伊一郎 奥野 陽亮 |
| その他出願にあたっての注意事項等 | | | |

我が国では生活習慣や食生活の変化によって肥満者が増加しています。肥満症例では糖尿病や脂質異常といった健康障害を合併し、心筋梗塞や脳卒中の発症頻度が増加しますが、そのメカニズムの詳細はわかっていません。私達の教室は、糖尿病や内分泌疾患の診療に加え、臨床検体や遺伝子改変マウス、培養細胞を用いた基礎研究を行うことで、肥満症の病態を解明し、健康障害につながる因子を同定することを目標にしています。

肥満症は本来の中性脂肪蓄積を担う皮下脂肪に加えて、腸間膜脂肪や脂肪肝、筋肉内脂肪などの異所性脂肪が蓄積しており、異所性脂肪蓄積は糖尿病や脂質異常、心血管疾患と深く関連します。異所性脂肪蓄積の中でも特に内臓脂肪蓄積は代謝異常と深く関連します。また、脂肪細胞はエネルギーを貯蔵するだけでなく、生理活性物質であるアディポサイトカインを分泌し、全身のエネルギー状態の恒常性を維持する生理的な作用を有しており、その産生・分泌の破綻によって肥満病態が形成されます。以上のことから、メタボリックシンドロームとアディポサイトカインの概念を世界に先駆けて提唱しました(Nat Med 1996)。

肥満病態についての研究

肥満症の病態解析から、肥満脂肪組織は血管新生が障害された低酸素状態であることを見出しました(Diabetes 2007)。また、飢餓状態で脂肪細胞が分泌する SDF-1 が autocrine に脂肪細胞のインスリン感受性を抑制すること(Diabetes 2018)、脂肪細胞のグルココルチコイド受容体が脂肪分解と細胞外マトリックスの代謝回転を介して脂肪蓄積量を制御すること(Endocrinology 2019)、グルココルチコイド補充を行った症例では血中の善玉コレステロールとアディポネクチンが上昇することを発見しました(J Clin Endocrinol Metab 2019)。肥満脂肪組織は活性酸素の増加した酸化ストレス状態であり(JCI 2004)、脂肪細胞の酸化ストレスを増加させた遺伝子改変マウスは内臓脂肪蓄積が増加することを見出しました(Diabetes 2018)。脂肪細胞の脂肪酸合成は酸化ストレスによって制御されており、皮下脂肪の脂肪酸合成が抑制されると、内臓脂肪蓄積が増加する可能性があります。そこで、酸化ストレスに応答して脂肪酸合成酵素を制御する転写因子を探索し、内臓脂肪蓄積の本態に迫る研究に取り組んでいます。

アディポネクチンの作用機構についての研究

脂肪細胞から特異的に分泌されるアディポサイトカインとして、アディポネクチンを発見しました(BBRC 1996)。肥満病態では血中アディポネクチン濃度が低下しており、糖尿病や高血圧等の代謝性疾患、心血管系疾患の発症・進展に関わることを報告しました(Nat Med 2002, Diabetes 2002, JBC 2002, Hypertension 2006)。アディポネクチン作用機構の研究から、アディポネクチンの受容体として T カドヘリンが重要な役割を果たすことを見出しました(Endocrinology 2015, JBC 2017, Elife 2019)。アディポネクチンは T カドヘリンを介してエクソソーム産生を促進し(JCI Insight 2018, JCI 2019)、骨格筋再生や腎尿細管保護に寄与すること(Sci Rep 2019, AJP 2021)を見出しました。間葉系幹細胞(MSC)治療の心筋保護作用発現には、血中のアディポネクチン、投与する MSC の T カドヘリン発現、投与する MSC からのエクソソーム産生の 3 者が必要であることを発見しました(Mol Therapy 2020)。現在は、血中アディポネクチン濃度の上昇や、その作用の模倣によって、様々な疾患での MSC 治療効果を増強し、臓器保護や抗炎症、線維化抑制を誘導する、新たな治療法の開発

に取り組んでいます。

ARMC5 を介した脂質制御に関する研究

SREBP は脂肪酸・コレステロール代謝を制御するマスターレギュレーターとも言える転写因子です。近年、我々は、クッシング症候群の一型である原発性両側大結節性副腎皮質過形成(PBMAH)の原因遺伝子であり、分子機能は不明であった Armadillo repeat containing 5 (ARMC5)が、SREBP をユビキチン化して分解する新規ユビキチンリガーゼであることを発見しました(Okuno Y et al. JCI Insight. 2022)。更に、ARMC5 は SREBP を介して脂質代謝を強力に制御することが明らかとなり、脂肪細胞においては脂肪酸不飽和化に必須であること(Uota A et al. J Biol Chem. 2024)、肝臓においては脂肪肝炎を促進することを見出しています。

分泌因子 Favine の肥満合併症における機能解析

Favine は我々が同定した、主に脂肪細胞と血管から産生される分泌因子です(Kobayashi S et al. BBRC 2010)。Favine は脂肪細胞分化と中性脂肪蓄積を増加させる作用を有しており、Favine 欠損マウスは痩せており、加齢に伴う脂肪肝が軽減します(Kobayashi S et al. J Biol Chem. 2015)。更に、Favine 欠損マウスでは動脈硬化の増悪や血栓形成などが認められ(Kobayashi S et al. iScience 2022)、肥満合併症に伴う多面的な作用を有することが明らかとなっており、更なる病態学的意義や分子機能を探索しています。

当研究室は MD だけでなく、PhD の教官や研究者、企業からの研究者が在籍しております。様々なバックグラウンドを持つ研究者が知識や経験を活かして協力することで、最先端の研究を行っています。肥満症、糖尿病、生活習慣病に関わる先駆的研究を目指す方は、当研究室と一緒に研究しましょう。