



2023年1月11日

報道関係者 各位

肥満やそれに伴って起きる糖尿病に対する新奇治療法につながる知見

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）遺伝生化学分野の泉哲郎教授らの研究グループは、同研究所代謝シグナル解析分野との共同研究で、肥満やそれに伴って起きる糖尿病に対する、新奇治療法につながる知見を見出しました。

近年、世界中で、肥満や、それに伴って起きやすい糖尿病を有する人が急増しています。これは、食生活の西洋化、すわりがちな仕事・生活による運動不足など生活習慣の変化と、様々な遺伝要因から成る、複合的な原因によって起こり、様々な遺伝因子など、食事や運動の改善といった治療法のみでは克服困難です。また、現在、米国などで処方されている食欲を減退させる薬物は必ずしも十分な効果を上げていません。肥満は、脂肪細胞に脂質が過剰にたまった状態で、これを効率よく分解することができれば、原因に依らない肥満治療法となる可能性があります。

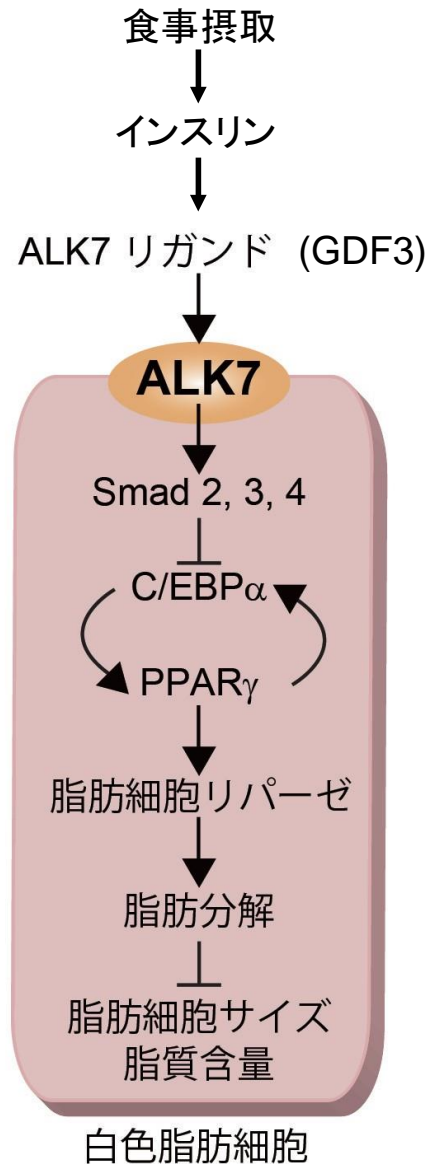
本研究の成果はJCI Insight誌（米国）に掲載されました。

私たちは、これまで膵β細胞より分泌されるインスリン、脂肪組織マクロファージより産生されるGDF3、脂肪細胞で特異的に高発現するALK7からなる、新奇シグナル経路が、脂肪細胞における脂質代謝の制御を介して、脂肪重量を制御することを見出してきました(次頁図参照：米国Diabetes誌2013, 同2 018などに発表)。

食事摂取後や肥満など過栄養状態で分泌されるインスリンは、脂肪組織マクロファージのGDF3産生を促進させる

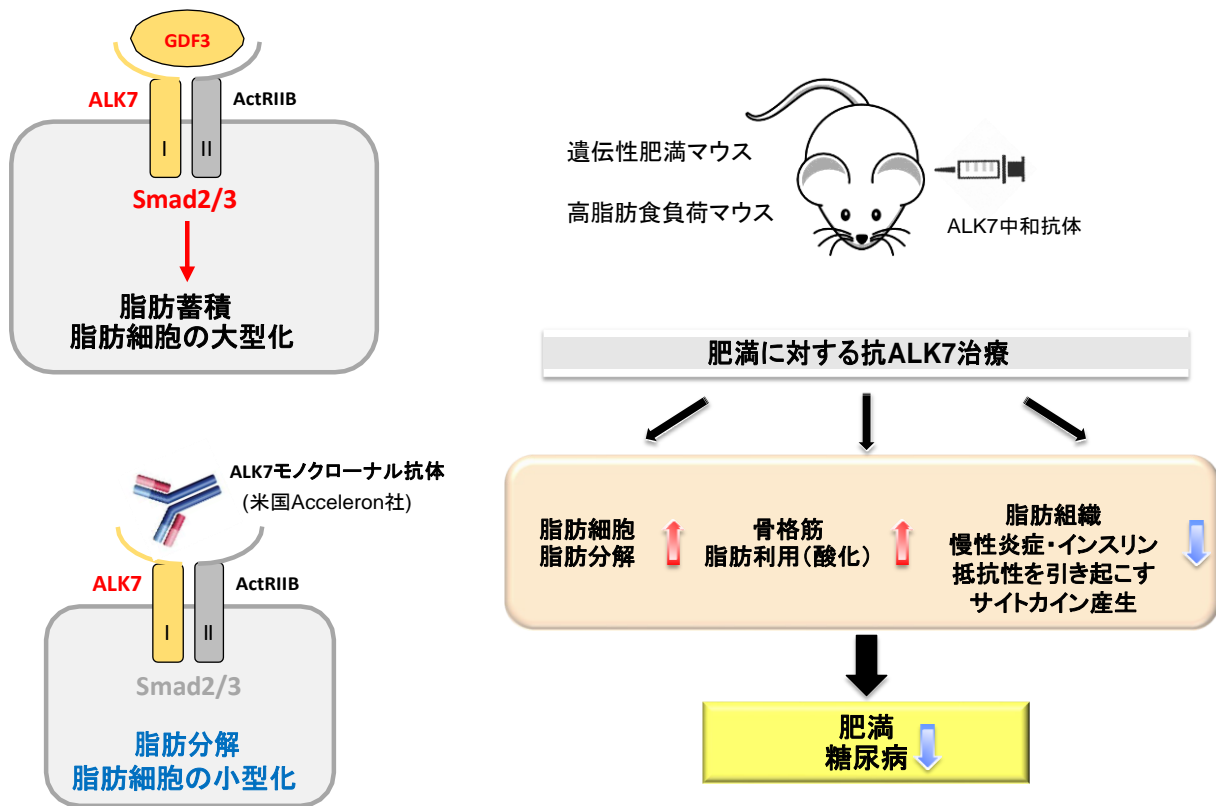
GDF3によって活性化された、脂肪細胞上のALK7受容体は、Smad2, 3という分子をリン酸化し、Smad4と共に核内に入ったSmad複合体は、転写因子C/EBP α 、PPAR γ を抑制し、脂肪分解酵素の発現を低下させる

脂肪組織内で働く、Insulin-GDF3-ALK7シグナル系は、脂質分解を抑制することによって、食事摂取後の栄養を脂肪として貯留させる生理的作用があるが、栄養過多状態が続き、活性化状態が継続すると、脂肪細胞が肥大し、慢性炎症やインスリン抵抗性を引き起こす



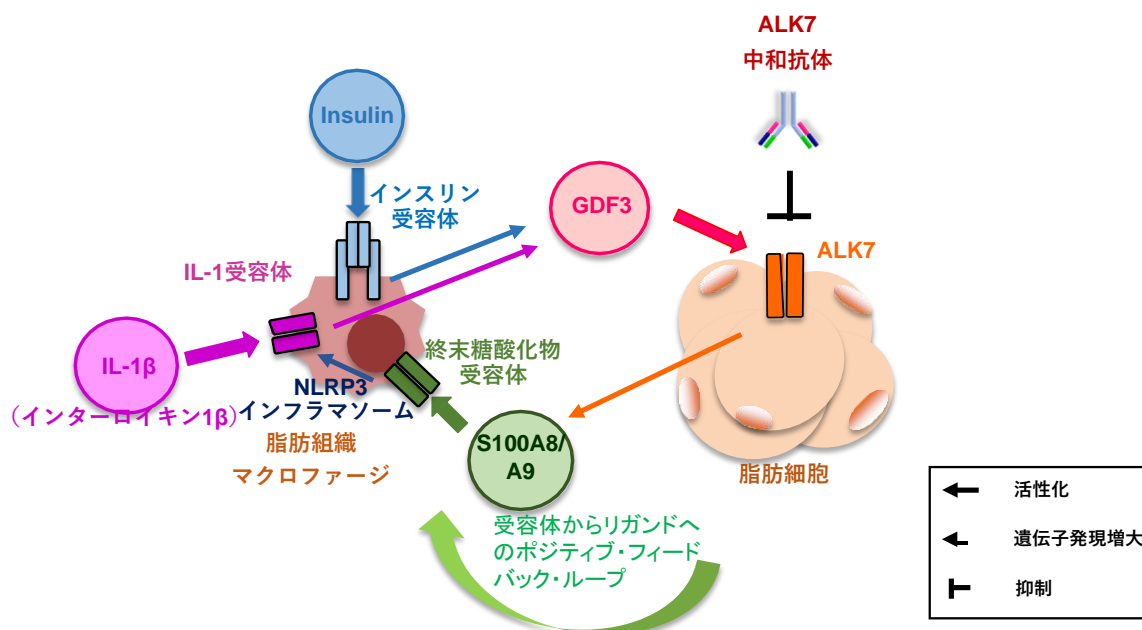
これらの知見を踏まえ、本研究では、米国Acceleron Pharma社から供与されたALK7モノクローナル中和抗体を、遺伝性肥満マウスや高脂肪食を負荷した食餌誘導性肥満マウスに投与して、その効果を調べました。その結果、脂肪重量が半減するという大きな効果を見出しました。その原因として、脂肪細胞における脂肪分解が亢進し、骨格筋における脂質の酸化が進み、栄養素の中で脂質が優先的かつ効率的に利用されていることがわかりました。また、脂肪重量の低下と共に、耐糖能、インスリン感受性が亢進し、肥満に伴う糖尿病も改善することがわかりました。一方、脂質分解亢進により起こる可能性がある、肝臓における脂肪蓄積、線維化、炎症などの所見は認められませんでした。抗ALK7治療は、遺伝性、食餌性の原因を問わずに、一切の食餌制限の無い状態で、肥満マウスの脂肪重量を大幅に低下させ、合併する糖尿病を改善させることから、現在急増しているメタボリック症候群の治療に応用しうる可能性が高いと思われます(次頁図参照)。実際、外国の研究により、ALK7遺伝子に変異がある人は、脂肪分布が変化し、糖尿病になりにくくなることを示す知見が報告されています。

遺伝や食餌によって引き起こされる肥満マウスに対して、ALK7中和抗体を投与すると、脂肪の消費が促進され、脂肪容量が半減し、インスリン感受性、耐糖能を改善させる



また、本抗体の投与により脂肪細胞のALK7の機能を抑制すると、そのリガンド（受容体に特異的に結合して活性化させる物質）である、脂肪組織マクロファージから産生されるGDF3の発現・分泌も低下することがわかり、その分子メカニズムも明らかにしました(次頁図参照)。具体的には、脂肪細胞においてALK7シグナル依存性にS100A8/A9という物質が分泌され、脂肪組織内でGDF3を産生するマクロファージに発現する終末糖酸化受容体に結合し、NLRP3インフラサームを活性化してインターロイキン1βというサイトカインの産生亢進を引き起こします。分泌されたインターロイキン1βは、マクロファージ自身に発現するインターロイキン1受容体に結合し、GDF3産生を促進させます。すなわち、脂肪組織内で、リガンドであるGDF3がALK7受容体を活性化させるだけでなく、ALK7受容体シグナルがそのリガンドの産生増大を引き起こすという、相互に作用する正のフィードバック・ループ機構が存在することを見出しました。したがって、ALK7抗体の投与は、受容体シグナルのみならずリガンド産生をも抑制することから、シグナル抑制という急性効果だけでなく、遺伝子発現抑制による慢性効果があり、治療を中断した後も、リバウンドなどを抑制する持続的な効果があることが期待されます。

脂肪細胞に高発現するALK7受容体に対する中和抗体を投与すると、そのリガンド(受容体に特異的に結合して活性化させる物質)で、脂肪組織マクロファージから産生されるGDF3の発現も抑制される



本研究によって、肥満や糖尿病を有するヒト患者に対する、新奇の抗ALK7治療法への応用に繋がることが期待されます。

本研究は、科学研究費助成事業、AcceleronPharma社からの研究費、その他、日本の研究助成機関からの民間助成金、製薬会社からの奨学寄付金などの支援を受けて行われました。

3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

生体調節研究所遺伝生化学分野

<http://molend.showa.gunma-u.ac.jp/>

4. 論文詳細

・論文名 : **Targeting activin receptor-like kinase 7 ameliorates adiposity and associated metabolic disorders**

・論文著者： 趙 敏^{1,#}, 奥西 勝秀^{1,#}, 歩 云^{1,#}, 菊池 司², 王 昊¹, 北村 忠広², 泉 哲郎^{1,*}

(1. 群馬大学生体調節研究所遺伝生化学分野、2. 群馬大学生体調節研究所代謝シグナル解析分野、
#:共筆頭著者、*:責任著者)

・JCI Insight誌 (米国)

・公開日：2023年1月10日 (アメリカ東部標準時)

<https://insight.jci.org/articles/view/161229>

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所庶務係

TEL : 027-220-8822

E-MAIL : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp