

第3回 Leading Edge Anti-Diabetes Forum

日時: 2015年9月4日(金) 19:20~

会場: メリケンパークオリエンタルホテル 4F 『銀河』
神戸市中央区波止場町2-1 TEL: 078-333-0111

Program

製品紹介

選択的DPP-4阻害剤 『スイニー錠』

HMG-CoA還元酵素阻害剤 『リバロ錠』

興和創薬株式会社

Opening Remarks

神戸大学大学院医学研究科

糖尿病・内分泌内科学部門 講師 坂口 一彦 先生

基調講演 19:30-20:00

座長: 神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科

特定助教 細岡 哲也 先生

『脂肪細胞のPDK1-FoxO1経路と代謝異常・NASH』

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学部門

松木 核 先生

特別講演 20:00-21:00

座長: 神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科

特定助教 細岡 哲也 先生

『褐色脂肪細胞の分化機構』

広島大学大学院 分子内科学 助教 大野 晴也 先生

Closing Remarks

兵庫県立姫路循環器病センター

糖尿病・内分泌内科 医長 橋本 尚子 先生

※会終了後、情報交換の場を設けております。

主催: 興和創薬株式会社

講演抄録

基調講演

『脂肪細胞のPDK1-FoxO1経路と代謝異常・NASH』

白色脂肪細胞は脂肪合成・分解調節、糖取り込み作用の他、アディポカイン分泌により全身のエネルギー代謝を制御するが、このような脂肪細胞の生理作用はインスリンにより制御されている。本研究ではインスリンシグナルの要分子PDK1の脂肪細胞特異的欠損マウス(A-PDK1KO)を作製し、脂肪細胞の機能不全が代謝異常に及ぼす影響について解析を行った。

A-PDK1KOは対照マウスに比べて、脂肪重量が減少し、脂肪細胞の広範な機能不全を呈することが示された。A-PDK1KOは、通常食飼育下において高血糖と著明なインスリン抵抗性を示し、A-PDK1KOの肝臓はヒトにおけるNASHと同様の変化を呈した。FoxO1はインスリンシグナル下流に位置する転写因子であり、インスリン依存性に活性が抑制されるが、A-PDK1KOの脂肪組織では、インスリンシグナルの遮断によりFoxO1活性の亢進が認められた。そこで我々はA-PDK1KOの代謝異常やNASHの病態における脂肪細胞のFoxO1活性化の病的意義を明らかとする為に脂肪細胞特異的PDK1/FoxO1ダブル欠損マウス(A-PDK1/FoxO1DKO)を作製した。A-PDK1KOのインスリン抵抗性と高血糖はA-PDK1/FoxO1DKOにおいて著明に改善し、さらに興味深いことにA-PDK1/FoxO1DKOの肝臓ではNASH様病理変化に顕著な改善が認められた。

脂肪細胞のPDK1欠損によるインスリン伝達障害は脂肪細胞の機能不全を誘導し、インスリン抵抗性・糖脂質代謝異常に加えNASHを惹起する。脂肪細胞特異的PDK1欠損マウスの代謝異常とNASHは、脂肪細胞特異的なFoxo1の追加欠損で改善した。脂肪細胞のPDK1-FoxO1経路は代謝異常やNASHの新規治療法開発の標的となる可能性がある。

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学分野
松木 核 先生

特別講演

『褐色脂肪細胞の分化機構』

褐色脂肪細胞はエネルギーを熱として散逸させる脂肪細胞である。最近の研究により、褐色脂肪細胞は、胎児期から存在する古典的褐色脂肪細胞と、長期の低温刺激などの環境要因によって白色脂肪組織中に出現する誘導性の褐色脂肪様細胞(ベージュ脂肪細胞)とに大きくわけられ、その発生学的特徴や発現遺伝子プロファイルがきわめて異なっていることが明らかとなってきた。褐色脂肪細胞やベージュ細胞の発生・分化を決定づけている因子としてPRDM16(PR domain-containing protein 16)が知られていたが、PRDM16と転写複合体を形成する新規の因子としてEHMT1(euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1)を同定した。EHMT1は古典的褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞の分化および機能制御に大きく関わるだけでなく、全身の基礎代謝や糖代謝に影響を及ぼしており、ヒト褐色脂肪組織においてもその重要性が示唆された。

褐色脂肪細胞およびベージュ脂肪細胞の分化機構について、EHMT1が果たす役割を中心として、最新の知見を交えて概説する。

広島大学大学院 分子内科学

助教 大野 晴也 先生