

2023年4月24日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 飢餓を乗り越え命を守る肝臓からの仕組みを解明 - 血糖値上昇時の食欲亢進にも関与 -

### 【研究のポイント】

- マウスを用いて、飢餓の際に生命を守る仕組みを発見し、肝臓が非常に重要な役割を果たしていることを世界で初めて解明しました。
- 肝臓は、カロリー摂取の減少を血中インスリン濃度の低下を通じて感知し、血液中に sLepR<sup>注1</sup> を放出することで、カロリー消費を節約し食欲を増やしているという機序を解明しました。
- この仕組みは、糖尿病の患者さんの血糖値が高い時（肝臓でインスリンが効いていないとき）にも働いてしまい、血液中の sLepR 濃度をあげていることを見出しました。sLepR は食欲亢進の要因の一つと考えられます。

### 【研究概要】

生物は食べ物が足りない状況になると、無駄なカロリーの消費を減らしたり、食欲を増やしたりして生命を維持しますが、どのような仕組みでこのような反応が生じるのかは、十分に分かっていませんでした。

東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野および東北大学病院糖尿病代謝科の高橋圭（たかはし けい）助教、片桐秀樹（かたぎり ひでき）教授らのグループはマウスを用いて、肝臓がキーとなることで飢餓の際に必要な以上のカロリー消費を抑え、食欲を高めることで、生命を守る仕組みを発見しました。この体に備わった仕組みには、肝臓が非常に重要な役割を担っていることを世界で初めて解明しました。また、この仕組みは糖尿病で血糖値が高いときにも働いていることがわかり、食欲亢進の要因の一つと考えられます。

本研究は生命を維持する仕組みの解明のみならず、糖尿病患者さんが食べ過ぎることを防ぐ方法への応用にもつながることが期待されます。

本研究成果は、2023年4月27日午前11時（現地時間、日本時間4月28日午前1時）国際科学誌 Cell Reports 誌（電子版）に掲載されます。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

生物は食べ物が足りない状況になると、無駄なカロリーの消費を減らしたり、食欲を増やしたりして生命を維持しますが、どのような仕組みでこのような反応が生じるのかは、十分に分かっていませんでした。

### 今回の取り組み

今回、東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野および東北大学病院糖尿病代謝科の高橋圭（たかはし けい）助教、片桐秀樹（かたぎり ひでき）教授らのグループは、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科分子内分泌代謝学分野の山田哲也（やまだ てつや）教授、山形大学医学部内科学第二講座の上野義之（うえの よしゆき）教授、東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野および東北大学病院消化器内科の正宗淳（まさむね あつし）教授らと共同で、このような体に備わっている仕組みの解明に取り組みました。

食べ物を食べると膵臓からインスリンというホルモンが血液中に分泌されます。食べ物が足りない場合はこの逆で、インスリンの分泌が減り血液中のインスリン濃度が低下します。研究グループは、肝臓がこのインスリン濃度の減少を感知し、sLepR というタンパクを血中に放出することを見い出しました。さらに放出された sLepR が、レプチン<sup>注2</sup>という血液中を流れるホルモンを捕捉して、レプチンが有している「カロリー消費を亢進したりする働きや食欲を抑制する働き」を止めることにより、カロリー消費を抑え、食欲を増やしていることを発見しました。さらに研究グループは、食物の摂取が不足した際の生命の維持において、重要な役割を果たしていることを予想して、sLepR を分泌できないようにしたマウスを作成してみました。すると肝臓からの sLepR の分泌がなくなると、食物摂取不足の状態になってもカロリー消費が節約できず、その結果、生命が維持できなくなりました（図 1）。つまりカロリー摂取の減少を肝臓が感知して生命を守る信号を送っているというこれまで知られていなかった仕組みを解明できたというわけです（図 2）。

さらに、この肝臓から分泌される sLepR の血液中の濃度は、糖尿病の患者さんで、血糖値が高い時にも増加していることを見い出しました（図 3）。肝臓でのインスリンの効きがわるくなると血糖値が上昇するわけですが、この仕組みが sLepR の血液中の濃度を上げてしまっていると考えられます。

### 今後の展開

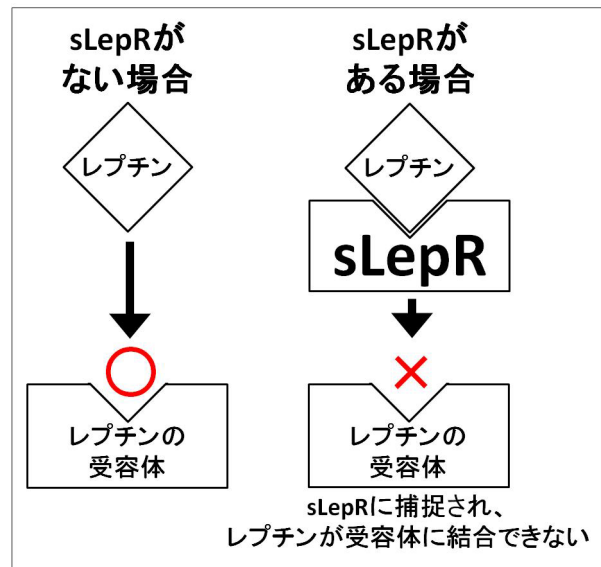
これまで、血糖値が上昇している時に食欲の亢進が生じやすいことが報告されていましたが、その理由は明らかになっていませんでした。今回の発見は、その理由の一つと考えられ、糖尿病患者さんが食べ過ぎることを防ぐ方法への応用に繋がるのが期待されます。

【謝辞】本研究は、日本学術振興会（JSPS）新学術領域研究「温度生物学」（課題番号：JP15H05932）、文部科学省科学研究費補助金（課題番号：JP20H05694, JP22H03126, JP21K08522）、科学技術振興機構（JST）ムーンショット型研究開発事業（課題番号:JPMJMS2023）の支援を受けて行われました。

【用語説明】

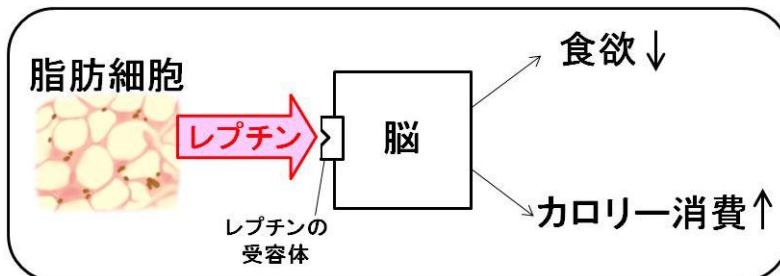
注 1. sLepR :

sLepR は、注 2 で後述するレプチンを捕捉し、レプチンの働きを止めるタンパク。図左のように、sLepR がいない場合、レプチンは脳にあるレプチン受容体に結合し、注 2 で後述する働きをします。しかし、図右のように sLepR がある場合、レプチンは sLepR によって捕捉され、脳のレプチン受容体に結合できません。



注 2. レプチン :

レプチンは、脂肪細胞から血中に分泌されるホルモンです。図のように、レプチンは脳のレプチン受容体に結合し、食欲を抑制させるとともに、カロリー消費を亢進させる働きがあります。上述の sLepR に捕捉されてレプチンの働きが止められると、この逆の状態となり、食欲は増え、カロリー消費は減ります。



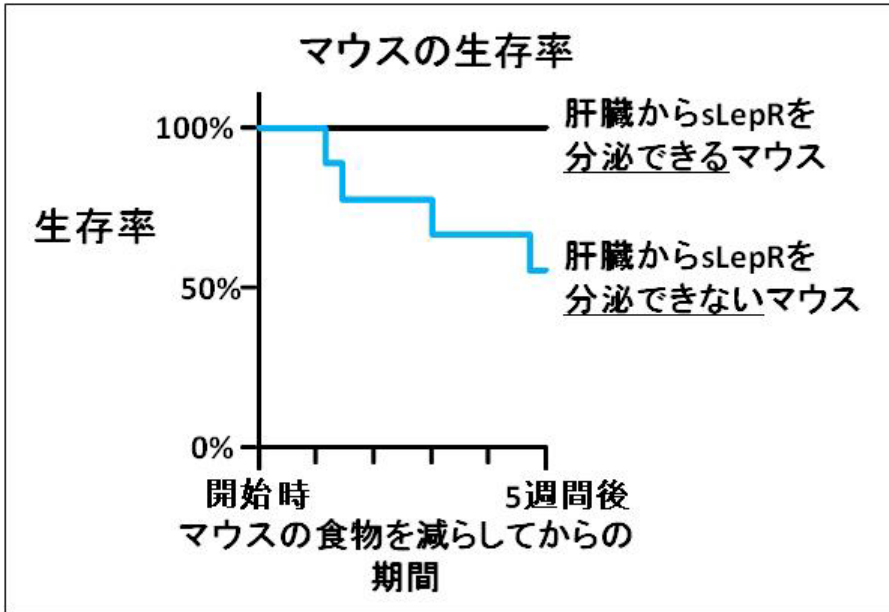


図 1. 通常マウス（グラフでは黒線）と肝臓から sLepR を分泌できないマウス（グラフでは青線）に対し、食物を減らす実験をしました。肝臓から sLepR を分泌できるマウスの生存率は 100%でしたが、肝臓から sLepR を分泌できないマウスの生存率は最終的に 55%になりました。このマウスでは、カロリー不足の状態にもかかわらず sLepR によるカロリー消費が節約できなくなっており、生存率が低下した原因と考えられます。

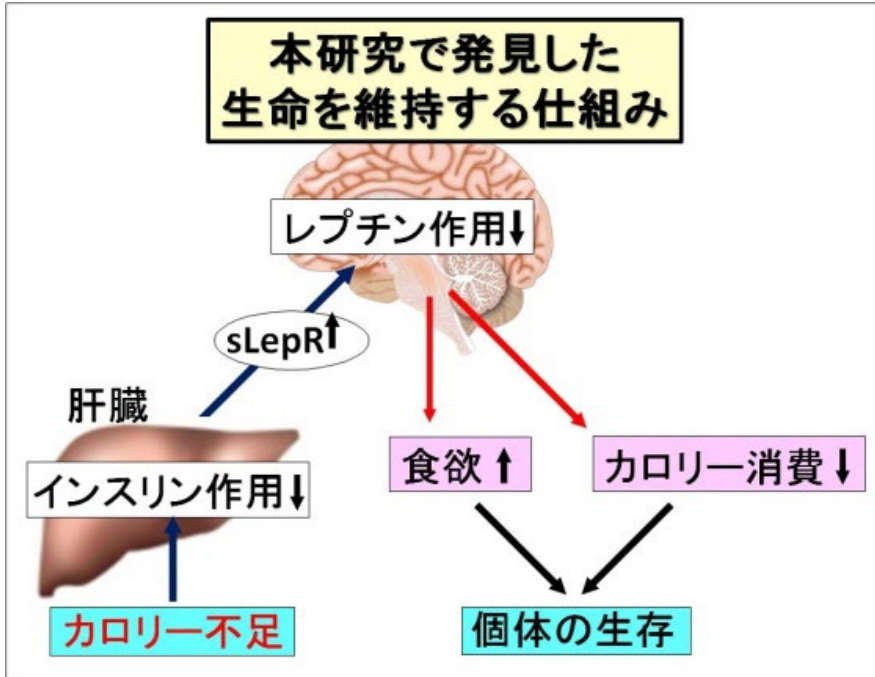


図 2 カロリー不足に陥ると、肝臓から sLepR が放出され、脳でのレプチンの働きを止めます。すると、食欲の亢進やカロリー消費の減少が生じ、生命維持に有利となります。

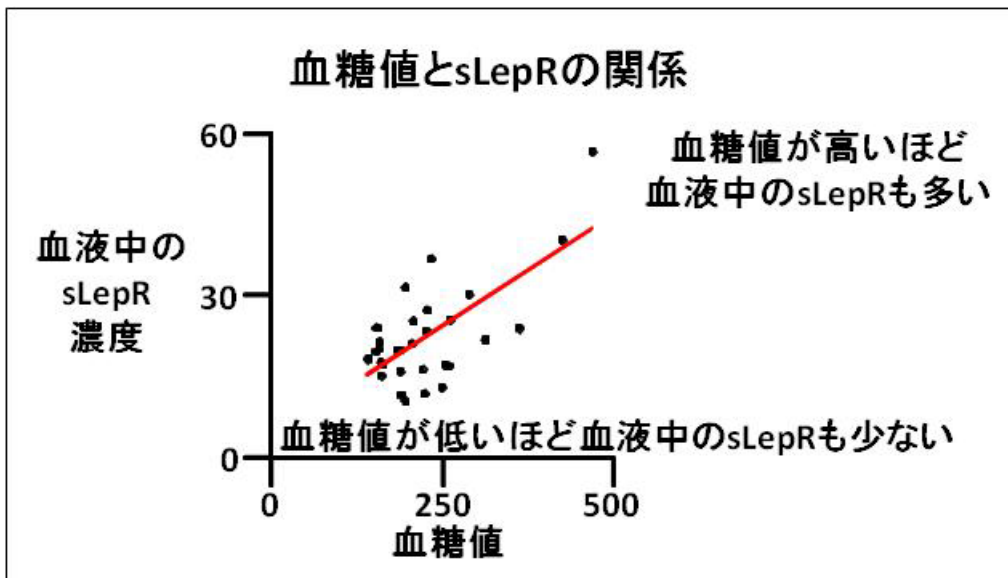


図 3 糖尿病患者さんの血糖値と血液中の sLepR の関係を調べたところ、患者さんの血糖値が高いほど血液中の sLepR が多い、ということが分かりました。血糖値が高いと食欲が抑えられなくなる仕組みと考えられます。

**【論文題目】**

Title: Inter-organ insulin-leptin signal crosstalk from the liver enhances survival during food shortages

Authors: Kei Takahashi, Tetsuya Yamada\*, Shinichiro Hosaka, Keizo Kaneko, Yoichiro Asai, Yuichiro Munakata, Junro Seike, Takahiro Horiuchi, Shinjiro Kodama, Tomohito Izumi, Shojiro Sawada, Kyoko Hoshikawa, Jun Inoue, Atsushi Masamune, Yoshiyuki Ueno, Junta Imai and Hideki Katagiri\*

\*責任著者

タイトル：インスリン-レプチンシグナルのクロストークを担う肝臓由来の臓器連関は飢餓時の生命維持に寄与する

著者名：高橋 圭、山田 哲也\*、穂坂 真一郎、金子 慶三、浅井 洋一郎、宗像 佑一郎、清家 準朗、堀内 嵩弘、児玉 慎二郎、井泉 知仁、澤田 正二郎、星川 恭子、井上 淳、正宗 淳、上野 義之、今井 淳太、片桐 秀樹\*

\*責任著者：大学院医学系研究科 教授 片桐 秀樹

掲載誌名：Cell Reports

DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112415

**【研究者情報】**

東北大学大学院医学系研究科／糖尿病代謝内科学分野 教授 片桐 秀樹

研究者 <https://researchmap.jp/read0095300>

研究室 <http://www.diabetes.med.tohoku.ac.jp/>

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

教授 片桐 秀樹

電話番号：022-717-7611

Eメール：katagiri@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科広報室

電話番号：022-717-7891

Eメール：press@pr.med.tohoku.ac.jp