



Role of hepatic STAT3 in the regulation of lipid metabolism

Kinoshita, Shinichi

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2008-03-25

(Date of Publication)

2012-03-21

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4382

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004382>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 木下 真一
博士の専攻分野の名称 博士（医学）
学 位 記 番 号 博い第 1950 号
学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の日付 平成 20 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

Role of hepatic STAT3 in the regulation of lipid metabolism(脂質代謝制御における肝臓 STAT3 の役割)

審 査 委 員

主 査 教 授 平田 健一
教 授 片岡 徹
教 授 中村 俊一

<序文>

肝臓は栄養代謝において重要な役割を担っているが、これは糖代謝や脂質代謝に関わる酵素の活性や量によって制御される。我々は以前に肝臓特異的 STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) 欠損マウスを作成し、その表現型の解析から STAT3 が糖新生の制御に重要な役割を担うことを明らかにした。また活性型 STAT3 変異体をインスリン抵抗性マウスの肝臓に強制発現させると、糖産生が抑制され、糖代謝が著明に改善することを示した。これは肝臓の STAT3 シグナルが糖尿病治療の標的分子となる可能性を示唆するものといえる。

肝臓において糖代謝と脂質代謝は密接に関連している。また、糖尿病患者は高頻度で脂質代謝異常を伴う。したがって、肝臓 STAT3 シグナルを標的とした代謝疾患治療法の臨床的有用性を評価するためには、糖代謝だけでなく脂質代謝における STAT3 シグナル活性化の影響も明らかにする必要がある。また過去の検討は細胞癌化能を持つ変異活性型 STAT3 を用いたものであり、野生型 STAT3 で同様の効果があるかはまだ検証されていない。そこで本研究ではインスリン抵抗性マウス (*Lepr*^{-/-}マウス) の肝臓に野生型 STAT3 を強制発現し、糖代謝および脂質代謝における効果を検討した。

<結果>

肝臓での STAT3 強制発現による代謝パラメーターへの影響

アデノウイルスベクターを用いて 8 週齢 *Lepr*^{-/-}マウス (♂) の肝臓に野生型 STAT3 を強制発現させ 4 日後に種々の解析を行った。対照ウイルスを投与した群 (対照群) と STAT3 発現群との間に体重に差はなかったが、STAT3 発現群では随時摂食時の血糖および血清インスリン値は低下した。すなわち野生型 STAT3 も変異活性型 STAT3 と同様に肝臓へ強制発現により *Lepr*^{-/-}マウスの高血糖および高インスリン血症を改善させることが明らかとなった。脂質パラメーターの検討では、血清遊離脂肪酸値に差はなかったが、血清トリグリセライド値および総コレステロール値は STAT3 発現群で増加した。また血清 LDL コレステロール値、HDL コレステロール値には STAT3 発現群、対照群間に有意な差はなかった。

肝臓での STAT3 強制発現による糖新生系遺伝子への影響

Lepr^{-/-}マウスの肝臓での野生型 STAT3 の強制発現により、糖新生の主要酵素である PEPCK (phosphoenolpyruvate carboxylase) の遺伝子発現量は著しく低下した。G6Pase (catalytic subunit of glucose-6-phosphatase) や PGC-1 α (PPAR γ coactivator 1 α) も糖新生に関わる遺伝子であるが、これら遺伝子発現も低下傾向を示したものの、統計学的に有意な低下ではなかった。

肝臓での STAT3 強制発現による脂質代謝系遺伝子発現への影響

SREBP (sterol regulatory element-binding proteins) 1a, 1c は脂肪酸合成に関わる遺伝子の発現制御に中心的な役割を果たす転写因子であり、SREBP2 はコレステロール合成系酵素遺伝子を誘導する重要な転写因子である。肝臓における STAT3 の強制発現は、

SREBP1a, SREBP1c, SREBP2 のいずれの発現量にも有意な変化をもたらさなかった。一方、脂肪酸合成に重要な役割を持つ酵素である FAS (fatty acid synthase) や ACC (acetyl-CoA carboxylase) の遺伝子発現量は STAT3 発現群で有意に増加していた。脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子の発現も検討したところ、ACO (acyl-CoA oxidase) の遺伝子発現量は著明に低下していたが、CPT1 (carnitine palmitoyltransferase) や PPAR α (peroxisome proliferators-activated receptor α) の遺伝子発現に有意な変化はなかった。

<考察>

肝臓において栄養代謝に関わる遺伝子の発現を制御することが、代謝異常症の治療につながる可能性がある。たとえば高トリグリセライド血症治療薬であるフィブラート系薬剤は PPAR α のリガンドとして働くことにより作用を発揮することが知られており、また糖尿病治療に汎用されているメトホルミンは糖新生系遺伝子の発現を抑制する効果を持つ。

我々は以前にアデノウイルスベクターを用いて *Lepr*^{-/-}マウスの肝臓で変異活性型 STAT3 を強制発現させると高血糖・高インスリン血症が改善することを報告している。今回は同様の手法で野生型 STAT3 を *Lepr*^{-/-}マウスの肝臓に強制発現させ、随時摂食時の血糖値および血清インスリン値の低下することが明らかとなった。しかし野生型 STAT3 の抗糖尿病効果は変異活性型 STAT3 に比べると、幾分弱いものであった。変異活性型 STAT3 を肝臓で強制発現させると糖新生に関わる PEPCK, G6Pase, PGC-1 α の遺伝子発現が抑制されたが、今回の野生型 STAT3 の検討では PEPCK の遺伝子発現は有意に抑制されたが、G6Pase 及び PGC-1 α に関しては減少傾向を見たのみであった。PEPCK の発現量の多寡は肝産生と密接に関連することが知られており、野生型 STAT3 の強制発現による高血糖および高インスリン血症の改善は PEPCK の発現低下によって十分説明できるものと考えられる。

脂質パラメーターの検討では、野生型 STAT3 の強制発現によって血清 HDL コレステロール値および血清 LDL コレステロール値は変化せず、総コレステロール値が上昇することが明らかとなった。以上の結果と血清トリグリセライド値の上昇とを考えると、野生型 STAT3 の強制発現により VLDL もしくは IDL が増加すると考えられる。VLDL や IDL は動脈硬化惹起性リポ蛋白であるため、肝臓における STAT3 シグナルの活性化を臨床応用するには、脂質代謝改善薬との併用が必要となるかもしれない。また脂質代謝系の遺伝子発現の変化を見てみると、脂肪酸合成系酵素である FAS や ACC の遺伝子発現が上昇したが、これらの遺伝子発現の制御に関わると考えられている SREBP1a 及び SREBP1c の遺伝子発現にはあまり有意な変化が見られなかった。これは STAT3 が SREBP1 経路とは独立した機構によって脂質合成系遺伝子の発現を制御する可能性を示唆する。さらに脂肪酸酸化に関わる ACO の遺伝子発現は低下しており、これも血清トリグリセライド値および総コレステロール値の増加に影響を及ぼしたと考えられる。

まとめとして、インスリン抵抗性マウスの肝臓で STAT3 の発現を増強させると高血糖および高インスリン血症が改善した。しかしながら一方で脂質代謝に関わる遺伝子の発現にも影響を及ぼし、動脈硬化惹起性リポタンパクの増加が見られた。STAT3 によるこれらの遺伝子発現の調整メカニズムについてはまだ全容が明らかではないが、これらを解明することにより代謝異常症の治療に応用することが出来るかもしれない。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 1951 号	氏 名	木下 真一
論文題目 Title of Dissertation	Role of hepatic STAT3 in the regulation of lipid metabolism 脂質代謝制御における肝臓 STAT3 の役割		
審査委員 Examiner	主 査 平 岡 健 一 Chief Examiner 副 査 中 村 俊 一 Vice-examiner 副 査 片 岡 徹 Vice-examiner		
審査修了日	平成 20 年 4 月 16 日		

(要旨は 1,000 字～2,000 字程度)

肝臓は栄養代謝において重要な役割を担っているが、これは糖代謝や脂質代謝に関わる酵素の活性や量によって制御される。本研究者らは以前に肝臓特異的 STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) 欠損マウスを作成し、その表現型の解析から STAT3 が糖新生の制御に重要な役割を担うことを明らかにした。また活性化型 STAT3 変異体をインスリン抵抗性マウスの肝臓に強制発現させると、糖産生が抑制され、糖代謝が著明に改善することを示した。これは肝臓の STAT3 シグナルが糖尿病治療の標的分子となる可能性を示唆するものといえる。本研究ではインスリン抵抗性マウス (*Lepr^{fl/fl}*) の肝臓に野生型 STAT3 を強制発現し、糖代謝および脂質代謝における効果を検討した。

(1) 肝臓での STAT3 強制発現による代謝パラメーターへの影響

アデノウイルスベクターを用いて 8 週齢 *Lepr^{fl/fl}* マウスの肝臓に野生型 STAT3 を強制発現させ 4 日後に種々の解析を行った。対照ウイルスを投与した群 (対照群) と STAT3 発現群との間に体重に差はなかったが、STAT3 発現群では随時摂食時の血糖および血清インスリン値は低下した。すなわち野生型 STAT3 も変異活性化型 STAT3 と同様に肝臓へ強制発現により *Lepr^{fl/fl}* マウスの高血糖および高インスリン血症を改善させることが明らかとなった。脂質パラメーターの検討では、血清遊離脂肪酸値に差はなかったが、血清トリグリセライド値および総コレステロール値は STAT3 発現群で増加した。また血清 LDL コレステロール値、HDL コレステロール値には STAT3 発現群、対照群間に有意な差はなかった。

(2) 肝臓での STAT3 強制発現による糖新生系遺伝子への影響

Lepr^{fl/fl} マウスの肝臓での野生型 STAT3 の強制発現により、糖新生の主要酵素である PEPCK (phosphoenolpyruvate carboxykinase) の遺伝子発現量は著しく低下した。G6Pase (catalytic subunit of glucose-6-phosphatase) や PGC-1 α (PPAR γ coactivator 1 α) も糖新生に関わる遺伝子であるが、これら遺伝子発現も低下傾向を示したものの、統計学的に有意な低下ではなかった。

(3) 肝臓での STAT3 強制発現による脂質代謝系遺伝子発現への影響

肝臓における STAT3 の強制発現は、SREBP1a, SREBP1c, SREBP 2 のいずれの発現量にも有意な変化をもたらさなかった。一方、脂肪酸合成に重要な役割を持つ酵素である FAS (fatty acid synthase) や ACC (acetyl-CoA carboxylase) の遺伝子発現量は STAT3 発現群で有意に増加していた。脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子の発現も検討したところ、ACO (acyl-CoA oxidase) の遺伝子発現量は著明に低下していたが、CPT1 (carnitine palmitoyltransferase) や PPAR α (peroxisome proliferators-activated receptor α) の遺伝子発現に有意な変化はなかった。

<考察>

肝臓において栄養代謝に関わる遺伝子の発現を制御することが、代謝異常症の治療につながる可能性がある。本研究者らは以前にアデノウイルスベクターを用いて *Lepr^{fl/fl}* マウスの肝臓で変異活性化型 STAT3 を強制発現させると高血糖・高インスリン血症が改善することを報告している。今回は同様の手法で野生型 STAT3 を *Lepr^{fl/fl}* マウスの肝臓に強制発現によって、随時摂食時の血糖値および血清インスリン値が低下するを示した。しかし野生型 STAT3 の抗糖尿病効果は変異活性化型 STAT3 に比べると、幾分弱いものであった。変異活性化型 STAT3 を肝臓で強制発現させると糖新生に関わる PEPCK, G6Pase, PGC-1 α の遺伝子発現が抑制されたが、今回の野生型 STAT3 の検討では PEPCK の遺伝子発現は有意に抑制されたが、G6Pase 及び PGC-1 α に関しては減少傾向を見たのみであった。PEPCK の発現量は肝臓と密接に関連することが知られており、野生型 STAT3 の強制発現による高血糖および高インスリン血症の改善は PEPCK の発現低下によって十分説明できるものと考えられる。

脂質パラメーターの検討では、野生型 STAT3 の強制発現によって血清 HDL コレステロール値および血清 LDL コレステロール値は変化せず、総コレステロール値が上昇することが明らかとなった。以上の結果と血清トリグリセライド値の上昇とを考え合わせると、野生型 STAT3 の強制発現により VLDL もしくは IDL が増加すると考えられる。VLDL や IDL は動脈硬化惹起性リポ蛋白であるため、肝臓における STAT3 シグナルの活性化を臨床応用するには、脂質代謝改善薬との併用が必要となるかもしれない。また脂質代謝系の遺伝子発現の変化を見てみると、脂肪酸合成系酵素である FAS や ACC の遺伝子発現が上昇したが、これらの遺伝子発現の制御に関わると考えられている SREBP1a 及び SREBP1c の遺伝子発現にはあまり有意な変化が見られなかった。これは STAT3 が SREBP1 経路とは独立した機構によって脂質合成系遺伝子の発現を制御する可能性を示唆する。さらに脂肪酸酸化に関わる ACO の遺伝子発現は低下しており、これも血清トリグリセライド値および総コレステロール値の増加に影響を及ぼしたと考えられる。

本研究は、インスリン抵抗性マウスの肝臓で STAT3 の発現が高血糖および高インスリン血症を改善し、その一方で脂質代謝に関わる遺伝子の発現にも影響を及ぼし、動脈硬化惹起性リポタンパクの増加を引き起こすことを示したものであり、STAT3 を標的とした代謝異常症の治療法の可能性を探索する上で重要な研究である。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。