

血糖値を維持する脳の酵素を発見

研究成果のポイント

- 間脳視床下部の神経細胞にある USP2 という酵素が血糖値を正常に保つことを明らかにした。
- USP2 は脳への酸化ストレスを軽減することで血糖値を維持した。
- USP2 は交感神経の活動を抑えることで血糖値を維持した。
- 脳の USP2 を調節することで糖尿病の発症を防ぐことが期待される。

研究成果の概要

酪農学園大学 北村浩教授と藤本政毅助教、橋本茉由子学術振興会特別研究員（現、大阪大谷大学助教）、大阪大谷大学、北海道大学の共同研究グループは、間脳視床下部の酵素が血糖値の上昇を抑えることを明らかにしました。

平成 28 年度の厚労省の調査では全国で 1,000 万人は糖尿病が強く疑われるとされ、さらに 1,000 万人が糖尿病の可能性を否定できないとされます。糖尿病を制圧するためには、日常生活で血糖値を上手にコントロールするかが大きなポイントとされます。研究グループは、血糖調節の中核と想定される間脳視床下部の腹内側核に USP2 の選択的な阻害剤を投薬したところ、血糖値が劇的に高まることを見出しました。また、USP2 を阻害すると視床下部の神経細胞内で活性酸素による酸化ストレスが増え、AMPK という別の酵素が活性化しました。結果、交感神経が活性化し、これにより血糖値が上昇しました。つまり 視床下部腹内側核の USP2 は、脳への酸化ストレスの蓄積や交感神経系の活性化を抑えることで、血糖値を正常に保つことを証明しました。

北村教授のグループは、これまでに USP2 が炎症反応や精子の活動など様々な役割を果たすことを明らかにしてきました。血糖調節に関しては、脂肪組織や肝臓、骨格筋などの糖を貯蔵・消費する臓器での役割を明らかにしてきましたが、今回の研究は、USP2 が糖代謝の制御中枢である脳においても重要な役割を果たすことを示したものです。

全糖尿病患者の 9 割以上を占める 2 型糖尿病は腎不全や動脈硬化症など他の生活習慣病の引き金となる疾患です。医学領域は元より、獣医学領域でも近年問題視されています。また脳の酸化ストレスはアルツハイマー病やパーキンソン病など神経変性疾患への関与が示されています。USP2 がこれら社会的問題となっている脳神経疾患の治療の標的分子となることが期待されます。



Press Release

論文発表の概要

Hashimoto M, Fujimoto M, Konno K, Lee MM, Yamada Y, Yamashita K, Toda C, Tomura M, Watanabe M, Inanami O, **Kitamura H**. USP2 in the ventromedial hypothalamus modifies blood glucose levels by controlling sympathetic nervous activation. *The Journal of Neuroscience*, in press. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2504-21.2022>

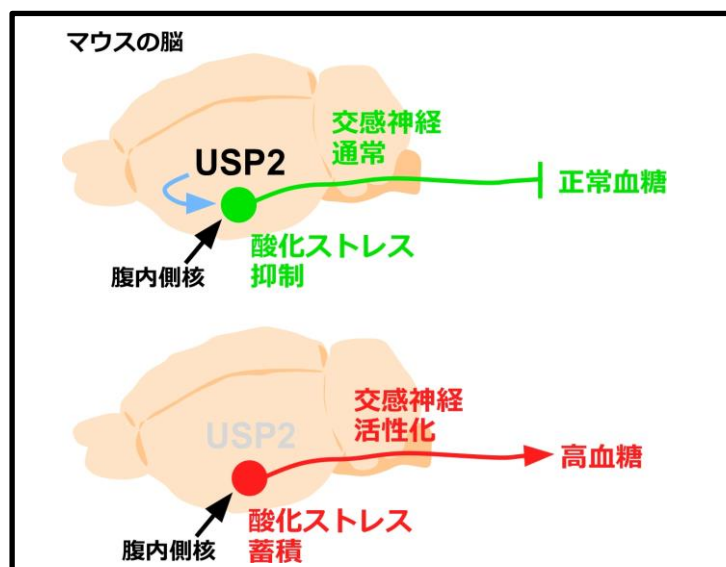
これまでの関連した論文発表の概要

Kitamura H, Hashimoto M. USP2-related cellular signaling and consequent pathophysiological outcomes. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 1209, 2021. DOI: 10.3390/ijms22031209

Hashimoto M, Kimura S, Kanno C, Yanagawa Y, Watanabe T, Okabe J, Takahashi E, Nagano M, **Kitamura H**. Macrophage ubiquitin-specific protease 2 contributes to motility, hyperactivation, capacitation, and in vitro fertilization activity of mouse sperm. *Cellular and Molecular Life Sciences* 78, 2929-2948, 2021. DOI: 10.1007/s00018-020-03683-9

Kitamura H, Kimura S, Shimamoto Y, Okabe J, Ito M, Miyamoto T, Naoe Y, Kikuguchi C, Meek, B, Toda C, Okamoto S, Kanehira K, Hase K, Watarai H, Ishizuka M, El-Osta A, Ohara O, Miyoshi I. Ubiquitin-specific protease 2-69 in macrophages potentially modulates metainflammation. *The FASEB Journal* 27, 4940-4953, 2013. DOI: 10.1096/fj.13-233528

概略図



【問合せ先】

〒069-8501 江別市文京台緑町 582 番地
酪農学園大学 獣医学群 獣医学類 教授 北村 浩
電話 : 011-388-4781 F A X : 011-388-5890
E-mail: ktmr@rakuno.ac.jp

