

研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学
氏 名	福田 士郎
研 究 テーマ	血中可溶性 T-カドヘリンの生理的・病態的意義の解明

- 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。
- 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。
 (図表、写真等の貼付を含む)

研究の背景および目的

脂肪細胞特異的に分泌されるアディポネクチン(APN)はメタボリックシンドローム発症・進展に関わる重要な分子である。肥満および内臓脂肪蓄積に伴いその濃度が低下する。また APN は血中に三量体、六量体、多量体として存在し、特に 多量体 APN 低値と 2 型糖尿病や冠動脈疾患の関連が臨床疫学的に示されている。

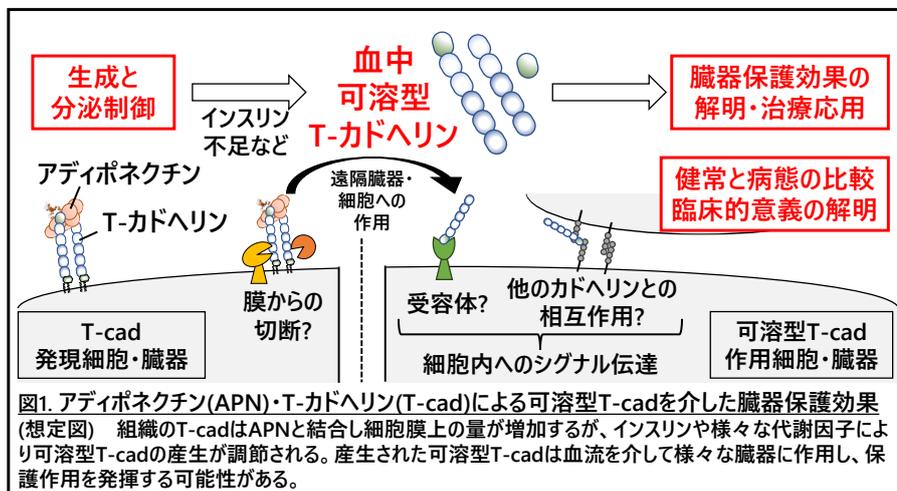
我々は、「APN 作用の解明には、APN に結合する因子の研究が重要である」と考え、APN 結合タンパク質の一つである T-カドヘリン(T-cad)に着目し研究を行ってきた[Fukuda et al. JBC 2017][Kita, Fukuda et al. eLife 2019]。T-cad そのものは GPI アンカー型タンパク質であり、APN は T-cad と協調しエクソソーム産生を増加させることを報告[Obata, Kita, Fukuda et al. JCI insight 2018 他]した。さらに我々はヒト血中に、細胞膜に係留されていない 3 種類の T-cad(可溶性 T-cad)が存在することを明らかにし、可溶性 T-cad の ELISA を確立した[Fukuda et al. JCEM 2021]。

本研究では、血中可溶性 T-cad の生成と制御機構、病態との関連、生理作用を明らかにし、可溶性 T-cad が様々な生理作用を示すメカニズムを探索し、治療応用への可能性を検討することを目的とする[図.1]。

主な研究の成果

- (1) T-cad ノックアウトマウスでは野生型と比べて STZ 負荷でより耐糖能の悪化をきたすが、可溶性 T-cad はそれを改善すること、可溶性 T-cad が Notch シグナルを介して膵β細胞の増殖に関わることを明らかにした。[Okita, Kita, Fukuda et al. iScience 2022]
- (2) 血管内皮細胞由来の可溶性 T-cad は、インスリン-PI3K-Akt シグナルにより制御されることを明らかにした。[Okita, Kita, Fukuda et al. BBRC 2024]

今回我々は主に可溶性 T-cad と膵β細胞・インスリンとの関連についての研究成果を得たが、我々は現在、可溶性 T-cad が他の臓器に対しても保護効果を有する可能性を見出しつつあり、検証中である。すなわち、T-cad が APN と特異的に結合する膜タンパク質であるというだけでなく、その可溶性フォームの制御を通じ、様々な遠隔臓器の保護効果を示すというユニークな作用を持つ可能性を想定し提唱する[図.1]。



研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

現 所 属	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学
氏 名	福田 士郎
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めない。 	
1	Okita, T., Kita, S., <u>Fukuda, S.</u> , Kondo, Y., Sakaue, T., Iioka, M., Fukuoka, K., Kawada, K., Nagao, H., Obata, Y., Fujishima, Y., Ebihara, T., Matsumoto, H., Nakagawa, S., Kimura, T., Nishizawa, H., Shimomura, I. Soluble T-cadherin secretion from endothelial cells is regulated via insulin/PI3K/Akt signalling. Biochemical and Biophysical Research Communications 732, 150403. (2024) 【査読：有】
2	Mineo, R., <u>Fukuda, S.</u> , Suzuki, S., Ito, Y., Tamba, S., Sugiyama, T., Fujishima, Y., Nishizawa, H., Shimomura, I., Yamamoto, K., Matsuzawa, Y. Association between COVID-19 severity and relatively high serum adiponectin levels at the time of admission. Endocr J 71, 705–711. (2024) 【査読：有】
3	Fujii, K., Fujishima, Y., Kita, S., Kawada, K., Fukuoka, K., Sakaue, T., Okita, T., Kawada-Horitani, E., Nagao, H., <u>Fukuda, S.</u> , Maeda, N., Nishizawa, H., Shimomura, I. Pharmacological HIF-1 activation upregulates extracellular vesicle production synergistically with adiponectin through transcriptional induction and protein stabilization of T-cadherin. Sci Rep 14, 3620. (2024) 【査読：有】
4	Kawada, K., Kita, S., <u>Fukuda, S.</u> , Fukuoka, K., Okita, T., Kawada-Horitani, E., Iioka, M., Sakaue, T., Kawachi, Y., Fujii, K., Kimura, Y., Otabe, S., Fujishima, Y., Nishizawa, H., Maeda, N., Shimomura, I. Chronic hyperadiponectinemia induced by transgenic overexpression increases plasma exosomes without significantly improving glucose and lipid metabolism. Endocr J 70, 635–645. (2023) 【査読：有】
5	Fukuoka, K., Mineo, R., Kita, S., <u>Fukuda, S.</u> , Okita, T., Kawada-Horitani, E., Iioka, M., Fujii, K., Kawada, K., Fujishima, Y., Nishizawa, H., Maeda, N., Shimomura, I. ER stress decreases exosome production through adiponectin/T-cadherin-dependent and -independent pathways. Journal of Biological Chemistry 299, 105114. (2023) 【査読：有】

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年5月17日	【第67回日本糖尿病学会年次学術集会】 <u>福田士郎</u> 、飯岡雅仁、嶺尾良平、長尾博文、小幡佳也、藤島裕也、喜多俊文、宮下かずや、村井 潤、中村 正、船橋 徹、前田法一、西澤 均、下村伊一郎：血中可溶性 T-カドヘリン濃度の臨床的意義の検討～健常者と糖尿病患者の比較：5月17日
2	2023年5月11日	【第66回日本糖尿病学会年次学術集会】 <u>福田士郎</u> 、飯岡雅仁、河田慶太郎、藤井浩平、福岡啓太、堀谷恵美、坂上貴章、川知祐介、沖田朋憲、藤島裕也、喜多俊文、西澤 均、前田法一、下村伊一郎：アディポネクチン結合タンパク質である T-カドヘリンの血中可溶性フォームの血中濃度は、急性心筋梗塞病態において変動する
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2025年5月	第68回日本糖尿病学会年次学術集会
2	2025年6月	第98回日本内分泌学会年次学術集会