

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21390278

研究課題名（和文） Class 1B PI3 キナーゼ活性抑制による肥満糖尿病の新規治療法の検討

研究課題名（英文） Exploring a novel therapeutic strategy for obesity-induced diabetes by suppressing Class 1B PI3-kinase activity

研究代表者

植木 浩二郎 (UEKI KOHJIRO)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：00396714

研究成果の概要（和文）：

肥満においては、脂肪組織へのマクロファージ浸潤とそれによって引き起こされる炎症性アディポカインの産生増加が、インスリン抵抗性の増大や糖尿病の発症につながると考えられている。本研究では、マクロファージの遊走に必須であるといわれている Class 1B PI3 キナーゼ (PI3K γ) を抑制することがインスリン抵抗性や糖尿病の改善につながり、新規の糖尿病治療法としての可能性があるかどうかを、PI3K γ ノックアウトマウスやPI3K γ 阻害剤を用いて検証する。

研究成果の概要（英文）：

Obesity initiates macrophage infiltration into adipose tissue and subsequent increased production of proinflammatory adipokines, leading to insulin resistance and diabetes. In this study, we test whether inhibition of Class 1B PI3 kinase (PI3K γ), which is essential for macrophage chemotaxis, could ameliorate obesity-induced diabetes, by using PI3K γ knockout mice and a PI3K γ inhibitor, and assess the possibility that this strategy could be a novel therapeutic method for diabetes treatment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2010 年度	4,600,000	1,380,000	5,980,000
2011 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
年度			
総計	14,000,000	4,200,000	18,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

近年、肥満にともなう糖尿病やメタボリックシンドロームが世界的に急増しており、これらの疾患による合併症が健康寿命を短縮させる大きな要因となっている。肥満の状態では、脂肪組織にマクロファージが浸潤し活性化され、そこから分泌される炎症性サイトカイン等によって脂肪細胞の形質転換が起

り、いわゆる悪玉アディポカインが大量に分泌されるようになり、糖尿病やメタボリックシンドロームなどを呈するようになる。現在、このような病態に対しては、血糖降下薬などの対症療法的薬物療法が行われているが、上述の脂肪組織でのマクロファージの浸潤・活性化を抑制できれば根本的な治療が実現する可能性があると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、好中球などの遊走を制御することが明らかにされている Class 1B PI3 キナーゼ (PI3K γ) の抑制によって、肥満糖尿病が改善するのかどうかを検証し、糖尿病の画期的治療法の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) 野生型 (WT) マウス、PI3K γ ノックアウト (KO) マウスを通常食 (ND) 及び高脂肪食 (HFD) で飼育し、血糖値、インスリン値、耐糖能、インスリン感受性、脂肪組織におけるマクロファージ浸潤・炎症反応などを観察する。

(2) 肥満糖尿病モデルである *ob/ob* マウスにおいて、PI3K γ を欠失させて、(1) と同様の解析を行う。

(3) *ob/ob* マウス、高脂肪食負荷肥満マウスに PI3K γ KO マウスの骨髄を移植し、(1) と同様の解析を行う。

(4) *ob/ob* マウス、高脂肪食負荷肥満マウスに PI3K γ 阻害剤を投与して、(1) と同様の解析を行う。

(5) より特異性が高く安全な PI3K γ 阻害剤のスクリーニングを行う。

4. 研究成果

(1) PI3K γ KO マウスは、野生型に比して ND 飼育下では糖代謝やインスリン感受性に差を認めないが、HFD 飼育下では血糖値・インスリン値が有意に低下し、耐糖能も著明に改善した。また、脂肪組織においては、炎症性マクロファージ (M1 マクロファージ) の浸潤が著明に減少していた。それに伴って、炎症性サイトカインの発現も有意に減少しており、これによりインスリン感受性が改善していたと考えられた。さらに、肝臓においてもマクロファージの浸潤が著明に減少しており、PPAR γ の発現低下と脂肪肝の改善が認められた。

(2) *ob/ob* マウスにおいて PI3K γ を欠損させると、体重の減少は全く起こらないにも拘わらず、血糖値・インスリン値が低下し、耐糖能・インスリン感受性も改善した。脂肪組織への M1 マクロファージの浸潤も著明に減少していた。

(3) PI3K γ KO マウスの骨髄を高脂肪食負荷野生型マウスや *ob/ob* マウスに移植すると、脂肪組織への M1 マクロファージ浸潤が抑制され、耐糖能やインスリン感受性が改善した。

(1)~(3) の結果から、肥満状態において M1 マクロファージが脂肪組織に浸潤するためには、PI3K γ の活性化が必須であり、その抑制によって肥満糖尿病が改善する可能性が示唆された。

(4) そこで、PI3K γ 阻害剤として知られている

..... を高脂肪食負荷野生型マウスや *ob/ob* マウスに投与すると、脂肪組織への M1 マクロファージ浸潤が抑制され、耐糖能やインスリン感受性が改善した。

(5) 以上から、PI3K γ 活性の抑制が肥満糖尿病の治療法になり得ることが強く示唆されたため、より特性と安全性の高い PI3K γ 阻害剤をスクリーニングすることとした。

..... 細胞において、Class 1A PI3 キナーゼを活性化する CSF-1 によって Akt 活性化が保持され、Class 1B PI3 キナーゼを活性化する MCP-1 での Akt 活性化を阻害する化合物を、求める阻害剤候補としてスクリーニングする系を構築した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Awazawa M, Ueki K, Inabe K, Yamauchi T, Kubota N, Kaneko K, Kobayashi M, Iwane A, Sasako T, Okazaki Y, Ohsugi M, Takamoto I, Yamashita S, Asahara H, Akira S, Kasuga M and Kadowaki T. Adiponectin Enhances Insulin Sensitivity by Increasing Hepatic IRS-2 Expression via a Macrophage-Derived IL-6-Dependent Pathway. *Cell Metab* 13:401-412, 2011 査読有り DOI: 10.1016/j.cmet.2011.02.010
- ② Kobayashi N, Ueki K, Okazaki Y, Iwane A, Kubota N, Ohsugi M, Awazawa M, Kobayashi M, Sasako T, Kaneko K, Suzuki M, Nishikawa Y, Hara K, Yoshimura K, Koshima I, Goyama S, Murakami K, Sasaki J, Nagai R, Kurokawa M, Sasaki T and Kadowaki T. Blockade of class IB phosphoinositide-3 kinase ameliorates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 108:5753-5758, 2011 査読有り DOI: 10.1073/pnas.1016430108
- ③ Iwabu M, Yamauchi T, Okada-Iwabu M, Sato K, Nakagawa T, Funata M, Yamaguchi M, Namiki S, Nakayama R, Tabata M, Ogata H, Kubota N, Takamoto I, Hayashi YK, Yamauchi N, Waki H, Fukayama M, Nishino I, Tokuyama K, Ueki K, Oike Y, Ishii S, Hirose K, Shimizu T, Touhara K and Kadowaki T. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. *Nature* 464:1313-1319, 2010 査読有り DOI:

10.1038/nature08991

- ④ Takazawa T, Yamauchi T, Tsuchida A, Takata M, Hada Y, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Ueki K and Kadowaki T. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone increases expression of very low density lipoprotein receptor gene in adipocytes. *J Biol Chem* 284:30049-30057, 2009 査読有り DOI: 10.1074/jbc.M109.047993
- ⑤ Nishimura S, Manabe I, Nagasaki M, Eto K, Yamashita H, Ohsugi M, Otsu M, Hara K, Ueki K, Sugiura S, Yoshimura K, Kadowaki T and Nagai R. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat Med* 15:914-920, 2009 査読有り DOI: 10.1038/nm.1964

[学会発表] (計 10 件)

- ① 植木浩二郎 脂肪組織における急性炎症経路と慢性炎症経路によるインスリン感受性の調節 第 26 回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(シンポジウム) 2012 年 2 月 17 日 名古屋
- ② 植木浩二郎 インスリン抵抗性の分子基盤 第 32 回日本肥満学会(教育講演) 2011 年 9 月 23 日 淡路島
- ③ 植木浩二郎 生理的一過性および慢性持続性ストレス経路によるインスリン感受性の制御機構 第 84 回日本生化学会大会(シンポジウム) 2011 年 9 月 21 日 京都
- ④ Kohjiro Ueki Inflammatory response and insulin sensitivity. The 2011 Seoul Symposium on Obesity and Diabetes (Symposium) 2011 年 4 月 9 日 韓国・ソウル
- ⑤ Kohjiro Ueki Insulin resistance and NASH/NAFLD. The 9th JSH single topic conference (Symposium) 2010 年 11 月 18 日 東京
- ⑥ 植木浩二郎 Regulation of insulin sensitivity through changes in expression of adipokines by obesity (シンポジウム) 2010 年 5 月 28 日 岡山
- ⑦ 植木浩二郎 Class 1B PI3 キナーゼ制御による肥満糖尿病治療の可能性の検討割 第 82 回日本生化学会大会(シンポジウム) 2009 年 10 月 21 日 神戸
- ⑧ 植木浩二郎 Class 1B PI3 キナーゼ制御による肥満糖尿病治療の可能性の検討割 第 30 回日本肥満学会(シンポジウム) 2009 年 10 月 9 日 浜松
- ⑨ 植木浩二郎 Class 1B PI3 キナーゼ制御による肥満糖尿病治療の可能性の

検討割 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会(シンポジウム) 2009 年 5 月 22 日 大阪

- ⑩ 植木浩二郎 肥満糖尿病における Class 1B PI3 キナーゼの役割 第 82 回日本内分泌学会学術総会(シンポジウム) 2009 年 4 月 23 日 前橋

[図書] (計 5 件)

- ① 植木浩二郎, 門脇孝. 慢性炎症-多様な疾患の基盤病態 生活習慣病、がん、免疫・神経疾患に至る分子メカニズムと診断・治療への応用 (第 2 章)慢性炎症と生活習慣病 2 型糖尿病. *実験医学* 29:1553-1559, 2011
- ② 植木浩二郎. メタボリックシンドローム (第 2 版) 基礎・臨床の最新知見 予防・管理・治療 治療法開発の今後の展望 シグナル伝達分子を標的とした治療の展望. *日本臨床* 69:700-704, 2011
- ③ 植木浩二郎. 糖尿病と慢性炎症 慢性炎症の視点から見た 2 型糖尿病の成因. *糖尿病* 54:476-479, 2011
- ④ 植木浩二郎. 生活習慣病と慢性炎症 2 型糖尿病の病態と成因 慢性炎症の視点から. *細胞* 42:450-453, 2010
- ⑤ 植木浩二郎, 門脇孝. 脂質生物学 メタボリックシンドロームとリン脂質. *実験医学* 28:3340-3347, 2010

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植木 浩二郎 (UEKI KOHJIRO)
東京大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 00396714

(3) 連携研究者

門脇 孝 (KADOWAKI TAKASHI)
東京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号: 30185889