

機関番号：14301

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790890

研究課題名 (和文) 膵β細胞の補充と保護に基づく糖尿病治療法の開発

研究課題名 (英文) Innovative Therapy for Diabetes: β -cell Replacement and Preservation

研究代表者

藤倉 純二 (FUJIKURA JUNJI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70378743

研究成果の概要 (和文)：

高レプチン血症を呈するレプチントランスジェニックマウスと Akita マウスとを交配し、レプチンのインスリン分泌低下型糖尿病に対する治療効果を検討した。レプチンは Akita マウスにおける耐糖能異常の発症・進行を抑制した。合併症である腎症における蛋白尿の減少や寿命の延長効果も認められた。これらの結果はヒトの糖尿病治療においてレプチンが長期間にわたって有用な治療薬剤となりうることを示唆するものと考えている。

研究成果の概要 (英文)：

We crossmated leptin-overexpressing transgenic mice with Akita mice and examined therapeutic effects of leptin on insulin-deficient diabetes mellitus. Leptin has a therapeutic impact on the onset and progression of glucose intolerance, diabetic complications and longevity in a mouse model of insulin-deficient nonobese diabetes. These data suggest that leptin may be useful as a long-term therapeutic agent for treating human diabetes mellitus.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2009 年度 | 1,700,000 | 510,000 | 2,210,000 |
| 2010 年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：糖尿病・レプチン

1. 研究開始当初の背景

脂肪由来ホルモンであるレプチンには、糖脂質代謝改善作用があることが証明されてきている。高レプチン血症を呈するレプチントランスジェニックマウスにおいては、インスリン感受性亢進に伴う要求性の低下により膵島は小さくなっている。一方、レプチンにはインスリンの合成・分泌抑制といった負の作用も報告されている。

2. 研究の目的

インスリン分泌低下型糖尿病に対してレプチンが全体的には良い作用を発揮しうるのかを、インスリン分泌低下型糖尿病における高レプチン血症がもたらす血糖値、糖尿病合併症、寿命に対する影響を検討することで評価した。

3. 研究の方法

浸透率 100%でβ細胞の減少を伴いインスリ

ン分泌低下型糖尿病を発症する Akita マウスと安定して高度肥満者レベルの高レプチン血症を呈するレプチントランスジェニックマウスとを交配し、高レプチン血症を呈する Akita マウスの表現型を検討した。

4. 研究成果

(1) 血糖値・HbA1c

Akita マウスは 5 週齢から既に血糖値 400 以上を示していた。しかし、レプチントランスジェニック-Akita マウスは野生型と同等の血糖値を示した。

HbA1c は 8 週齢で Akita マウスが 8% を呈し、他の 3 群のマウスでは約 4% であった。

(2) 体重

体重は、Akita マウスに比べレプチントランスジェニック-Akita マウスが低い傾向にあった。Akita マウスは他の 3 群のマウスに比べ過食を呈し、ほぼ倍量の摂餌量であった。

(3) 耐糖能

1g/kg のブドウ糖腹腔内投与による糖負荷試験を行うと Akita マウスは 30 分後血糖が 600 mg/dL まで上昇するのに比して、他の 3 群では 200 mg/dL 程度の上昇にとどまった。

(4) 血中脂質

血中脂質値は、4 群において顕著な変化には乏しかった。

(5) 膵ホルモン

血中インスリン値と膵インスリン含有量は、Akita マウスに比べレプチントランスジェニック-Akita マウスでは高い傾向があった。

血中グルカゴン値と膵グルカゴン含有量は、Akita マウスは WT に比較して上昇していたが、レプチントランスジェニック-Akita マウスでは WT と同レベルに抑制されていた。

以上のように、高レプチン血症のもとでインスリン分泌低下に伴う糖尿病の発症が抑制され、耐糖能はほぼ正常に保たれることが明らかとなった。インスリン感受性亢進の持続とグルカゴン作用抑制が血糖抑制作用に寄与していることが示唆された。

(6) 糖尿病腎症

Akita マウスではアルブミン尿の出現を見たがレプチントランスジェニック-Akita マウスではそれが抑制されていた。

(7) 酸化ストレス

Akita マウスでは血中 TBARS の上昇を見たがレプチントランスジェニック-Akita マウスでは正常レベルに抑制されていた。

(8) 寿命

Akita マウスの 50% は 1 年で死亡するが、レプチントランスジェニック Akita マウスにおける死亡例は期間中認めなかった。

以上から、レプチンの総合的な効果は Akita マウスの糖尿病・糖尿病合併症を抑制し、生存期間延長をもたらすことが明らかとなり、同様のヒト臨床への応用が期待される結果であった。

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 8 件)

- ① Yokoi H, Kasahara M, Mukoyama M, Mori K, Kuwahara K, Fujikura J, Arai Y, Saito Y, Ogawa Y, Kuwabara T, Sugawara A, Nakao K. Podocyte-specific expression of tamoxifen-inducible Cre recombinase in mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jul;25(7):2120-4. Epub 2010 Feb 11. PubMed PMID: 20150167.
- ② Yasue S, Masuzaki H, Okada S, Ishii T, Kozuka C, Tanaka T, Fujikura J, Ebihara K, Hosoda K, Katsurada A, Ohashi N, Urushihara M, Kobori H, Morimoto N, Kawazoe T, Naitoh M, Okada M, Sakaue H, Suzuki S, Nakao K. Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy. *Am J Hypertens*. 2010 Apr;23(4):425-31. Epub 2010 Jan 7. PubMed PMID: 20057360; PubMed Central PMCID: PMC2842463.
- ③ Okada S, Kozuka C, Masuzaki H, Yasue S, Ishii-Yonemoto T, Tanaka T, Yamamoto Y, Noguchi M, Kusakabe T, Tomita T, Fujikura J, Ebihara K, Hosoda K, Sakaue H, Kobori H, Ham M, Lee YS, Kim JB, Saito Y, Nakao K. Adipose tissue-specific dysregulation of angiotensinogen by oxidative stress in obesity. *Metabolism*. 2010 Sep;59(9):1241-51. Epub 2010 Jan 4. PubMed PMID: 20045538; PubMed Central PMCID: PMC2891233.
- ④ Ishii-Yonemoto T, Masuzaki H, Yasue S, Okada S, Kozuka C, Tanaka T, Noguchi M, Tomita T, Fujikura J, Yamamoto Y, Ebihara K, Hosoda K, Nakao K. Glucocorticoid reamplification within cells intensifies

NF-kappaB and MAPK signaling and reinforces inflammation in activated preadipocytes. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010 May;298(5):E930-40. Epub 2009 Sep 23. Erratum in: Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010 Jul;299(1):E142. PubMed PMID: 19776225.

⑥インスリン分泌低下型糖尿病を来す Akita マウスにおけるレプチンの治療効果
Author : 藤倉純二(京都大学 大学院医学研究科内分泌代謝内科)
Source : 日本応用酵素協会誌 (0913-3348)45号 Page84-85(2011.02)
論文種類 : 会議録

⑦【メタボリックシンドローム(第2版) 基礎・臨床の最新知見】 検査・診断 メタボリックシンドロームの病態診断 インスリン抵抗性の評価法 HOMA-R 法
Author : 藤倉純二(京都大学医学部附属病院 内分泌代謝内科), 内藤雅喜, 中尾一和
Source : 日本臨床(0047-1852)69 巻増刊1 メタボリックシンドローム Page483-486(2011.01)
論文種類 : 解説/特集

⑧肥満症(第2版) 基礎・臨床研究の進歩 肥満症の疫学・病態・診断学の進歩 症候性肥満 病因、病態、管理法 内分泌性肥満 インスリンノーマ
Author : 藤倉純二(京都大学医学部附属病院 内分泌代謝内科), 内藤雅喜, 細田公則, 中尾一和
Source : 日本臨床(0047-1852)68 巻増刊号2 肥満症 Page476-480(2010.02)
論文種類 : 解説

[学会発表] (計6件)

①Junji Fujikura, Masaki Naito, Kiminori Hosoda, Hiroshi Iwakura, Tsutomu Tomita, Michio Noguchi, Shinji Odori, Eisaku Mori, Chisako Kozuka, Yuji Yamamoto, Ken Ebihara, Hiroaki Masuzaki, Yoshiya Kawaguchi, Rhoichiro Kageyama, Kazuwa Nakao
Physiological roles of the Hes1 in the pancreas.
14th International Congress of Endocrinology
2010. 03.28
Kyoto International Conference Center

②Masaki Naito, Junji Fujikura, Kiminori Hosoda, Hiroshi Iwakura, Tsutomu Tomita, Michio Noguchi, Shinji Odori, Eisaku Mori,

Toru Kusakabe, Yuji Yamamoto, Ken Ebihara, Hiroaki Masuzaki, Kazuwa Nakao
Leptin ameliorates hyperglycemia in diabetic, insulin-deficient non-obese Akita mice

14th International Congress of Endocrinology
2010. 03.27

Kyoto International Conference Center

③Leptin Transgenic Akita mouse を用いたインスリン分泌低下型糖尿病に対するレプチン治療
内藤雅喜, 藤倉純二, 海老原健, 宮永史子, 日下部徹, 宮本理人, 山本祐二, 野口倫生, 富田努, 孫徹, 細田公則, 中尾一和
第31回 日本肥満学会
2010年10月1日 前橋テルサ

④インスリン分泌低下型糖尿病を来す Akita マウスにおけるレプチンの治療効果の検討
内藤雅喜, 藤倉純二, 野口倫生, 富田努, 森栄作, 小鳥真司, 日下部徹, 山本祐二, 宮本理人, 海老原健, 益崎裕章, 細田公則, 中尾一和
第53回日本糖尿病学会 2010年5月29日
岡山市デジタルミュージアム

⑤Notch/Rbp-jシグナルと隣転写因子との相互作用
藤倉純二 細田公則 内藤雅喜 森栄作 小鳥真司 野口倫生 富田努 岩倉浩 小塚 智沙代 岡田定規 泰江慎太郎 石井崇子 宮本理人 田中智洋 日下部徹 山本祐二 平田雅一 海老原健 益崎裕章 中尾一和
第52回日本糖尿病学会年次学術集会
2009年5月22日 大阪国際会議場

⑥Notch/Rbp-jシグナルと隣転写因子との相互作用
藤倉純二 細田公則 内藤雅喜 森栄作 小鳥真司 野口倫生 富田努 岩倉浩 小塚 智沙代 岡田定規 泰江慎太郎 石井崇子 宮本理人 田中智洋 日下部徹 山本祐二 平田雅一 海老原健 益崎裕章 中尾一和
第82回日本内分泌学会学術総会
2009年4月23日 群馬県民会館

[その他]
ホームページ等

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~med2/jpn/research/diabetes.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤倉 純二 (FUJIKURA JUNJI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：70378743