

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 30 日現在

機関番号：14301
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2011～2012
課題番号：23791030
研究課題名（和文） 新規 G 蛋白共役型受容体 GPR119 の血糖恒常性維持における臨床的意義
研究課題名（英文） Study of clinical implication of a novel G protein-coupled receptor GPR119: its possible role in glucose homeostasis
研究代表者
小鳥 真司 (ODORI SHINJI)
京都大学・医学研究科・客員研究員
研究者番号：23791030

## 研究成果の概要（和文）：

GPR119 は、オレオイルエタノールアミド(OEA)がリガンドと報告され、OEA はラットで外因性投与で摂食抑制を来すことから GPR119 の臨床的意義が注目されてきた。我々は、ヒト組織で GPR119 mRNA を定量し、その生理的意義を探索した。GPR119 mRNA は膵臓で最も高濃度に発現し、胃、小腸、大腸にて発現が検出された。異なる 3 例にてヒト膵島で更に 10 倍以上に濃縮され、その濃度はヒトで膵島に高発現しインスリン分泌調節への関与が知られている GPR40 に匹敵していた。また、2 例の異なるインスリノーマおよびグルカゴノーマで GPR119 mRNA がいずれも検出され、その濃度はヒト膵島に匹敵していた。以上より、ヒトでの GPR119 遺伝子の膵島、および食道以外の消化管での発現が証明され、膵臓の  $\beta$  細胞と  $\alpha$  細胞での発現が示唆され、膵島機能への関与の可能性が示された。

## 研究成果の概要（英文）：

To assess clinical implications of GPR119, the present study was designed to elucidate the distribution of GPR119 gene expression in humans. GPR119 mRNA expression was measured in fresh human tissues collected at surgery. GPR119 mRNA was detected most abundantly in the pancreas, followed by the duodenum, stomach, jejunum, ileum and colon. GPR119 mRNA in pancreatic islets was enriched more than 10-fold as compared with adjacent pancreatic tissue and its level was comparable to that of GPR40 mRNA, which is highly expressed in human pancreatic islets. GPR119 mRNA was also abundant in two cases of insulinoma and two cases of glucagonoma, but was undetectable in a pancreatic acinar cell tumor. The present study demonstrates that GPR119 mRNA is abundantly expressed in human pancreatic islets and gastrointestinal tract, as well as in human insulinomas and glucagonomas, indicating islet-gastrointestinal distribution of GPR119 and its expression in pancreatic beta and alpha cells, as well as the possible involvement in islet functions in humans.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

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：GPR119、エンドカンナビノイド、内因性脂質、摂食調節、糖代謝調節

## 1. 研究開始当初の背景

心血管イベントの危険因子としてメタボリック症候群の意義が注目されている。耐糖能異常はメタボリック症候群の病態において重要な役割を果たしており、その病態には膵β細胞におけるインスリン分泌調節異常が強く関与している。申請者らは分子メカニズムを基盤としたインスリン分泌調節機構に注目し、ヒトおよび齧歯類における膵β細胞の研究を行ってきた(J Fujikura Cell Metab 2006, H Iwakura J Biol Chem 2005, J Fujikura Genes Dev 2002)。

また、肥満はメタボリック症候群の基盤の病態として重要であり、その発症機序では摂食調節異常の関与が大きい。申請者らは、これまで内因性ペプチドであるレプチンやグレリンに注目し、摂食や代謝での意義の研究を行ってきた(K Ebihara NEJM 2004, H Masuzaki Nat Med 1997, H Iwakura Am J Physiol Endocrinol Metab 2007, H Ariyasu JCEM2001)。脂質代謝異常はメタボリック症候群における重要な要素であるが、内因性脂質である脂肪酸エタノールアミド(FAEA)や遊離脂肪酸(FFA)は糖代謝、インスリン分泌および摂食の調節への関与が示唆されている。近年、FFAやFAEAを内因性リガンドとするG蛋白共役型受容体が新規に同定され、GPR40の内因性リガンドはFFA、GPR119の内因性リガンドはFAEAであると報告された。申請者らはヒトでGPR40が膵β細胞に高発現し、インスリン分泌促進に関与する可能性を示してきた(T Tomita Diabetologia 2006, T Tomita BBRC

2005)。

G蛋白共役型受容体119(GPR119)は、脂肪酸エタノールアミドのオレオイルエタノールアミド(oleoylethanolamide)がリガンドと想定される新規のGs共役型受容体である。GPR119は齧歯類で膵島や消化管で高発現して糖代謝や摂食の制御に関与する可能性が示され、糖尿病や肥満の治療標的として注目されている。しかし、ヒトでのGPR119の遺伝子発現や生理的意義は明らかでない。

## 2. 研究の目的

本研究ではGPR119の臨床的意義を明らかにする目的でデザインされた。

## 3. 研究の方法

脳、視床下部、甲状腺、心臓、肺、気管、腎臓、膵臓、食道、胃、小腸、結腸、肝臓、骨格筋、脂肪組織、脾臓、膀胱、前立腺、精巣、卵巣、胎盤、子宮体部、子宮頸部のヒト組織由来total RNA(各n=3のプール)のRT-PCRによるGPR119 mRNA / GAPDH mRNA (copy/copy)の定量にてGPR119遺伝子発現を解析した。さらに手術で得られたヒト膵臓(n=19)、単離膵島、食道、胃、十二指腸、空腸、結腸(各n=3)、回腸、肝臓(各n=2)、およびインスリンノーマ、グルカゴノーマ(各n=2)、剖検で得られた大脳(n=3)も検討した。

## 4. 研究成果

ヒト全身組織の解析でGPR119 mRNAは膵臓で最も高濃度に発現し、小腸、結腸および精巣にて発現が検出された。手術および剖検の組織の解析でGPR119 mRNAは膵臓で最も高濃度に発現し、次いで十二指腸、胃、空腸、回腸、

結腸でも発現が検出された。一方、食道および肝臓を含めた他の全身組織で GPR119 mRNA は検出されなかった。また、膵臓での GPR119 mRNA 濃度は、膵β細胞に高発現してインスリン分泌調節に関与するG蛋白共役型受容体40 (GPR40) mRNA 濃度に匹敵した。

ヒト単離膵島のGPR119mRNA濃度はGPR40mRNA濃度を上回って検出され、さらに膵臓に高発現するグルカゴン様ペプチド-1 受容体やスルホニル尿素受容体1以上に検出された。また、ヒト単離膵島のGPR119 mRNA 濃度は同一個体由来の膵臓と比べ約10倍以上で検出された。

膵島での GPR119 発現分布を探索するため、ヒト膵島細胞腫瘍を解析した。異なる2症例のインスリノーマでヒト単離膵島に匹敵する濃度のGPR119 mRNA が検出され、また、異なる2症例のグルカゴノーマでインスリノーマに匹敵する濃度のGPR119 mRNA が検出されたが、GPR40 mRNA は検出されなかった。膵外分泌細胞由来腫瘍の膵腺房細胞腫瘍でGPR119 mRNA は検出されなかった。

マウスインスリノーマ細胞株MIN6で14週齢の雄性C57BL/6マウス由来の単離膵島に匹敵する濃度でGPR119 mRNA が検出された。マウスグルカゴノーマ細胞株αTCでもGPR119 mRNA が検出されたが、GPR40 mRNA は検出されなかった。

ヒト膵臓の頭部、体部、尾部、体尾部でのGPR119 mRNA 濃度に有意差は認められなかった。GPR119 の機能的意義を探索する目的で、ヒト膵臓のGPR119 mRNA 濃度と代謝パラメータの相関を検討すると、ヒト膵臓のGPR119

mRNA濃度は異なる2つのインスリン分泌能の指標のインスリノジェニックインデックスとHOMA-βと有意に正に相関したが(n=10、P=0.004、r=0.817; n=14、P=0.043、r=0.547)、インスリン抵抗性の指標のHOMA-IRとは相関しなかった。

以上より、ヒトでのGPR119の膵島、および食道以外の消化管での発現が証明され、膵臓のβ細胞とα細胞での発現が示唆され、膵島機能への関与の可能性が示された。

## 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1件)

1. S. Odori(12名中1番目), GPR119 expression in normal human tissues and islet cell tumors: evidence for its isletgastrointestinal distribution, expression in pancreatic beta and alpha cells, and involvement in islet function. *Metabolism*, 62(1):70-8, 2012, 査読有, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2012.06.010>

[学会発表] (計4件)

1. 小島真司, 他. G蛋白共役型-脂質受容体GPR119のヒトにおける遺伝子発現と生理的意義, 第33回日本肥満学会, 2012年10月11日, ホテルグランヴィア京都(京都府)

2. 小島真司, 他. 新規のG蛋白共役型-脂質受容体GPR119の臨床的意義, 第109回日本内科学会, 2012年04月13日, みやこめっせ

(京都府)

研究者番号：なし

3. 小島真司, 他. G 蛋白共役型—脂肪酸受容体 GPR40 の遺伝性肥満モデルの豚島での発現調節, 第 32 回日本肥満学会学術集会, 2011 年 9 月 24 日, 兵庫県立淡路夢舞台国際会議場 (兵庫県)

(3) 連携研究者  
該当なし ( )

研究者番号：なし

4. 小島真司, 他. 新規の G 蛋白共役型-脂質受容体 GPR119 の臨床的意義：ヒトおよびマウスでの豚島における遺伝子発現と豚島機能との関連, 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2011 年 5 月 21 日, 札幌プリンスホテル (北海道)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小島 真司 (ODORI SHINJI)

京都大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：30402879

### (2) 研究分担者

該当なし