

機関番号： 14501
研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2008～2010
課題番号：20390262
研究課題名（和文） 成人 GH 分泌不全症をモデルとした非アルコール性脂肪性肝炎の病態解明と治療法の開発
研究課題名（英文） Adult growth hormone deficiency as a model of nonalcoholic steatohepatitis
研究代表者
千原和夫（CHIHARA KAZUO）
神戸大学・医学研究科・客員教授
研究者番号：00107955

研究成果の概要（和文）：

成人 GH 分泌不全症（AGHD）は、成人における GH 分泌不全によって引き起こされ、体組成の異常、特に内臓肥満に伴う脂質異常などメタボリックシンドローム類似の病態に加えて肝障害が多い。私たちは本研究において、AGHD に非アルコール性脂肪肝（NAFLD）、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）が高頻度に合併すること、GH は主に IGF-I を介してミトコンドリア機能改善、酸化ストレス軽減、星細胞活性化を抑制することによって肝臓を NAFLD/NASH 発症から抑制していることを明らかにした。これらの結果は、GH/IGF-I が肝臓において重要な役割を果たしていること、NASH の発症機序に密接に関わっていることを示している。

研究成果の概要（英文）：

Adult growth hormone deficiency (AGHD) is characterized by visceral obesity, abnormal lipid profile, and liver dysfunction. In this study, we clarified that in AGHD, the prevalence of NAFLD/NASH was substantially increased. We also demonstrated that GH exerts its effect mainly via IGF-I and IGF-I ameliorates mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and abnormal activation of stellate cells, which leads to fibrosis in the liver. These results indicate that GH and IGF-I play an important role in liver and are closely related with the pathogenesis of NASH.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2009年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2010年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内分泌学

キーワード：内分泌学

1. 研究開始当初の背景

AGHD は、GH 分泌不全によって引き起こされる成人疾患で、体組成の異常、特に内臓肥満に伴う脂質異常などメタボリックシンドローム類似の病態と体力、気力の低下による QOL の低下を特徴とする。しかしながらその

病態や GH の作用機序についてはまだまだ不明な点が多い。また AGHD とメタボリックシンドロームの類似点に着目した臨床研究や基礎研究は多いが、その肝臓における病態についてはほとんど研究がなされていない状況である。私たちは以前より AGHD における

肝障害に注目しており、これまでの研究により AGHD においてはその内臓肥満に関連して、脂肪肝 (NAFLD) の頻度が多い可能性があり (Endocr J 2002 49(6) 597)、AGHD における NASH が GH 補充療法によって著明に改善することを明らかにしてきた (Gastroenterology 2007 132(3):938)。NASH はその約 50% が進行し 20% が肝硬変になりうる予後の悪い疾患であるが、その病態については十分解明されておらず、治療法についても確立されていない。同時に NAFLD/NASH は頻度の高い疾患であり、その病態の解明、治療法の確立は重要な課題である。その病態に関連して、肥満においては GH 分泌が抑制されていることに加えて、NASH 症例においては GH 濃度が低いという報告もあり、脂肪分解作用を持つ GH の分泌異常が一般の NASH 発症に本質的に関わっている可能性も示唆されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、AGHD が NAFLD/NASH の基盤となりうる病態であることから、NAFLD/NASH の成因を解明するために AGHD の病態を手がかりに NAFLD/NASH 発症機序について明らかにし、さらに治療応用の可能性について検討することである。

3. 研究の方法

本研究は、1) AGHD 症例における疫学的臨床研究、2) 私たちが明らかにした AGHD モデルである SDR (Spontaneous dwarf rat) を用いた肝臓における分子生物学的研究、3) NASH モデルとして報告されているコリンメチオン欠乏食投与下の *db/db* マウス (CMD *db/db*) を用いた GH 治療による効果の解析、4) 培養肝細胞、肝臓星細胞、Kupffer 細胞に対する GH、IGF-I の作用とその機序の解析によって進めてきた。

4. 研究成果

神戸大学附属病院で診療している AGHD の症例 69 例を対象にした臨床研究から、AGHD の 77% に NAFLD、少なくとも 21% に NASH を合併していることが明らかになった。これは検診で報告されている一般人における NAFLD/NASH の頻度に比較すると明らかに高い頻度であった。NAFLD 発症には、肥満、脂質異常、インスリン抵抗性が関連していた。また GH 補充療法によって、肝機能、肝組織の改善を認め GH 補充療法の有用性が明らかになった。GH 欠損ラットを用いた動物実験では、ラットにおいても GH 欠損は NASH 様変化をきたすこと、GH、IGF-I 投与によって改善すること、酸化ストレス、ミトコンドリア機能低下、線維化につながる星細胞活性化が関連していることが明らかになった。これらのことから、GH は主に IGF-I を介して、ミトコ

ンドリア機能改善、酸化ストレス軽減、星細胞機能調節を行っている可能性が示唆された (論文投稿中)。

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 34 件)

1. Handayaningsih AE, Iguchi G, Fukuoka H, Nishizawa H, Takahashi M, Yamamoto M, Herningtyas EH, Okimura Y, Kaji H, Chihara K, Seino S, Takahashi Y: Reactive oxygen species play an essential role in IGF-I signaling and IGF-I-induced myocyte hypertrophy in C2C12 myocytes. *Endocrinology*, 2011

2. Yamamoto D, Maki T, Herningtyas EH, Ikeshita N, Shibahara H, Sugiyama Y, Nakanishi S, Iida K, Iguchi G, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K, Okimura Y: Branched-chain amino acids protect against dexamethasone-induced soleus muscle atrophy in rats. *Muscle Nerve*. 41(6):819-27, 2010

3. Chihara K, Fujieda K, Shimatsu A, Miki T, Tachibana K: Dose-dependent changes in body composition during growth hormone (GH) treatment in Japanese patients with adult GH deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Growth Horm IGF Res* 20(3): 205-11, 2010

4. Fukuoka H, Iida K, Nishizawa H, Imanaka M, Takeno R, Iguchi G, Takahashi M, Okimura Y, Kaji H, Chihara K, Takahashi Y: IGF-I stimulates reactive oxygen species (ROS) production and inhibits insulin-dependent glucose uptake via ROS in 3T3-L1 adipocytes. *Growth Horm IGF Res* 20(3): 212-9, 2010

5. Shibahara H, Ikeshita N, Sugiyama Y, Toda K, Yamamoto D, Herningtyas EH, Maki T, Kubota E, Iguchi G, Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Chihara K, Okimura Y: W194XProp1 and S156insTProp1, both of which have intact DNA-binding domain, show a different DNA-binding activity to the Prop1-binding element in human Pit-1 gene. *Mol Cell Endocrinol* 323(2): 167-71, 2010

6. Iida K, Ohara T, Hino Y, Nobuhara M, Ishida J, Chihara K: Glucose-responsive insulinoma in a patient with postprandial

hypoglycemia in the morning. Intern Med 49(19): 2123-7, 2010

7. Yamamoto M, Iguchi G, Takeno R, Okimura Y, Sano T, Takahashi M, Nishizawa H, Handayaningshi AE, Fukuoka H, Tobita M, Saitoh T, Tojo K, Mokubo A, Morinobu A, Iida K, Kaji H, Seino S, Chihara K, Takahashi Y: Adult combined GH, prolactin, and TSH deficiency associated with circulating PIT-1 antibody in humans. J Clin Invest 121(1): 113-9, 2010

8. Iida K, Hino Y, Ohara T, Chihara K: A case of myxedema coma caused by isolated thyrotropin stimulating hormone deficiency and Hashimoto's thyroiditis. Endocr J, 2010

9. 田中敏章、藤枝憲二、清野佳紀、高野加壽江、千原和夫、入江 實：成長ホルモン分泌不全性低身長症における遺伝子組換え成長ホルモンの短期的および長期的治療効果-KIGSデータベースの解析-。日本成長学会雑誌 16 (2) , P69-75, 2010

10. 飯田啓二、高橋健太郎、千原和夫：肝転移を伴った悪性インスリンノーマの1例。内科 106 (1), p181-184, 2010

11. Iida K, Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Nose O, Chihara K: Difference between Japanese and Caucasian populations in the allelic frequency of growth hormone receptor polymorphisms. J Pediatr Endocrinol Metab 22(1): 41-6, 2009

12. Webb SM, Strasburger CJ, Mo D, Hartman ML, Melmed S, Jung H, Blum WF, Attanasio AF; HypoCCS International Advisory Board (Chihara K). Changing patterns of the adult growth hormone deficiency diagnosis documented in a decade-long global surveillance database. J Clin Endocrinol Metab 94(2): 392-9, 2009

13. Tominaga N, Robert A, Izuhara Y, Ohtomo S, Dan T, Chihara K, Kurokawa K, Van Ypersele de Strihou C, Miyata T: Very high doses of valsartan provide renoprotection independently of blood pressure in a type 2 diabetic nephropathy rat model. Nephrology (Carlton) 14(6): 581-7, 2009

14. Inoue Y, Canaff L, Hendy GN, Hisa I, Sugimoto T, Chihara K, Kaji H: Role of Smad3, acting independently of

transforming growth factor-beta, in the early induction of Wnt-beta-catenin signaling by parathyroid hormone in mouse osteoblastic cells. J Cell Biochem 108(1): 285-94, 2009

15. Woodmansee WW, Hartman ML, Lamberts SW, Zagar AJ, Clemmons DR; International HypoCCS Advisory Board (Chihara K): Occurrence of impaired fasting glucose in GH-deficient adults receiving GH replacement compared with untreated subjects. Clin Endocrinol (Oxf) 72(1): 59-69, 2009

16. D Yamamoto, N Ikeshita, T Matsubara, H Tasaki, E Henny Herningtyas, K Toda, K Iida, Y Takahashi, H Kaji, K Chihara, Y Okimura: GHRP-2, a GHS-R agonist, directly acts on myocytes to attenuate the dexamethasone-induced expressions of muscle-specific ubiquitin ligases, Atrogin-1 and MuRF1. Life Sciences 82: 460-466, 2008

17. H Fukuoka, Y Takahashi, K Iida, T Kudo, H Nishizawa, M Imanaka, R Takeno, G Iguchi, K Takahashi, Y Okimura, H Kaji, K Chihara: Low Serum IGF-I/GH Ratio Is Associated with Abnormal Glucose Tolerance in Acromegaly. Hormone Research 69: 165-171, 2008

18. H Yamamoto, H Kouhara, K Iida, K Chihara, S Kasayama: A novel growth hormone receptor gene deletion mutation in a patient with primary growth hormone insensitivity syndrome (Laron syndrome). Growth Hormone & IGF Research 18: 136-142, 2008

19. K Chihara, Y Kato, A Shimatsu, T Tanaka, H Kohno: Efficacy and safety of individualized growth hormone treatment in adult Japanese patients with growth hormone deficiency. Growth Hormone & IGF Research 18: 394-403, 2008

20. E Henny Herningtyas, Y Okimura, A Evi Handayaningsih, D Yamamoto, T Maki, K Iida, Y Takahashi, H Kaji, K Chihara : Branched-chain amino acids and arginine suppress MaFbx/atrogin-1 mRNA expression via mTOR pathway in C2C12 cell line. Biochimica et Biophysica Acta 1780: 1115-1120, 2008

21. N Ikeshita, M Kawagishi, H Shibahara, K Toda, T Yamashita, D Yamamoto, Y Sugiyama, G Iguchi, K Iida, Y Takahashi, H Kaji, K Chihara, and Y Okimura: Identification and Analysis of Prophet of Pit-1-Binding Sites in Human Pit-1 Gene. *Endocrinology* 149(11): 5491-5499, 2008
22. H. Kaji, M. Yamauchi, K. Chihara, T. Sugimoto: Relationship between endogenous parathyroid hormone and bone metabolism/geometry in female patients treated with glucocorticoid. *Horm Metab Res* 40 (1) : 60-65, 2008
23. Y. Inoue, H. Kaji, I. Hisa, T. Tobimatsu, J. Naito, M. F. Iu, T. Sugimoto, K. Chihara: Vitamin D status affects osteopenia in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 55 (1) :57-65, 2008
24. M. Takahashi, Y. Takahashi, K. Takahashi, F. N. Zolotaryov, K. S. Hong, R. Kitazawa, K. Iida, Y. Okimura, H. Kaji, S. Kitazawa, M. Kasuga, K. Chihara: Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 582 (5) : 573-578, 2008
25. H. Kaji, M. Yamauchi, K. Chihara, T. Sugimoto: Glucocorticoid excess affects cortical bone geometry in premenopausal, but not postmenopausal, women. *Calcif Tissue Int* 82 (3) : 182-190, 2008
26. K. Chihara, Y. Kato, H. Kohno, K. Takano, T. Tanaka, A. Teramoto, A. Shimatsu: Safety and efficacy of growth hormone (GH) during extended treatment of adult Japanese patients with GH deficiency (GHD). *Growth Horm IGF Res* 18 (4) : 307-317, 2008
27. Y. Takahashi, K. Iida, R. Takeno, R. Kitazawa, S. Kitazawa, H. Kitamura, Y. Fujioka, H. Yamada, F. Kanda, S. Ohta, K. Nishimaki, M. Fujimoto, T. Kondo, G. Iguchi, K. Takahashi, H. Kaji, Y. Okimura, K. Chihara: Hepatic failure and enhanced oxidative stress in mitochondrial diabetes. *Endocr J* 55 (3) : 509-514, 2008
28. H. Kaji, J. Naito, Y. Inoue, H. Sowa, T. Sugimoto, K. Chihara: Statin Suppresses Apoptosis in Osteoblastic Cells: Role of Transforming Growth Factor-beta-Smad3 Pathway. *Horm Metab Res* 40 (11) : 746-751, 2008
29. M. Imanaka, K. Iida, A. Murawaki, H. Nishizawa, H. Fukuoka, R. Takeno, Y. Takahashi, Y. Okimura, H. Kaji, K. Chihara: Growth hormone stimulates mechano growth factor expression and activates myoblast transformation in C2C12 cells. *Kobe J Med Sci* 54 (1) : E46-54, 2008
30. I. Hisa, H. Kaji, Y. Inoue, T. Sugimoto, K. Chihara: Fasting plasma glucose levels are related to bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Int J Clin Exp Med* 1 (4) : 319-326, 2008
31. 千原和夫、高橋 裕、飯田啓二、梶 博史、加治秀介: 内分泌学, 日本医事新報 4371: 15-21, 2008
32. 置村康彦、千原和夫: 間脳下垂体領域の難病の現状とその対策. *ホルモンと臨床* 56 (1) : 3-8, 2008
33. 千原和夫: 日本における成人GH分泌不全症の現状. *内分泌・糖尿病科* 26 (4) : 311-316, 2008
34. 千原和夫: 成長ホルモン分泌不全症. *総合臨床 (増刊号)* 57 : 405-408, 2008
- [学会発表] (計 20件)
1. 隅田健太郎、井口元三、山本雅昭、Anastasia Evi Handayaningsih、西沢 衡、高橋路子、置村康彦、加治秀介、千原和夫、清野 進、高橋 裕: 先端巨大症に対するオクトレオチドとカベルゴリン併用療法の検討. 第20回臨床内分泌代謝Update, 2011年1月28-29日, 札幌(札幌コンベンションセンター)
 2. 飯田啓二、日野泰久、大原 毅、千原和夫: 食後低血糖を繰り返したブドウ糖反応性インスリノーマの一例. 第20回臨床内分泌代謝Update, 2011年1月28-29日, 札幌(札幌コンベンションセンター)
 3. 荒井啓輔、飯田啓二、古東秀介、玉田拓也、長谷川詠子、日野泰久、大原 毅、工藤工、千原和夫: うつ病、健忘症、甲状腺機能低下症を契機に見出されたクッシング病の1例. 第193回日本内科学会近畿地方会, 2010年12月4日, 神戸(神戸国際会議場)

4. 飯田啓二、日野泰久、大原 毅、千原和夫：粘液水腫性昏睡で発症した中枢性甲状腺機能低下症の一例。第53回日本甲状腺学会，2010年11月11日-13日，長崎（奈が脇ブリックホール）

5. 飯田啓二、日野泰久、大原 毅、千原和夫：体重増加、浮腫、無月経で発症し、クッシング病との鑑別を要した1型糖尿病性ケトアシトシスの1例。第11回日本内分泌学会近畿支部学術集会，2010年10月30日，滋賀（ピアザ淡海）

6. 飯田啓二、日野泰久、大原 毅、千原和夫：視床下部下垂体機能異常を呈した1型糖尿病の1例。第37回日本神経内分泌学会，2010年10月22-23日，京都（京都大学医学部芝蘭会館）

7. M. Yamamoto, G. Iguchi, H. Fukuoka, M. Takahashi, H. Nishizawa, E. Handayaningsih, Y. Okimura, H. Kaji, K. Chihara, S. Seino, Y. Takahashi: Sirt1 negatively regulates IGF-I production by growth hormone in hepatocytes. 5th International Congress of the GRS and the IGF Society, October 3-7, 2010, New York, NY, USA. (Sheraton New York Hotel & Towers)

8. 玉田拓也、飯田啓二、大原 毅、井口智恵、多木拓子、長谷川詠子、日野泰久、千原和夫：2型糖尿病経過中にGraves病合併を認めた1例。第192回日本内科学会近畿地方会，2010年9月11日，大阪（大阪国際交流センター）

9. 井口智恵、飯田啓二、玉田拓也、多木拓子、長谷川詠子、日野泰久、大原 毅、千原和夫：繰り返す尿路結石を契機に診断されたプレクリニカルクッシング症候群の1例。第192回日本内科学会近畿地方会，2010年9月11日，大阪（大阪国際交流センター）

10. Iida K, Hino Y, Ohara T, Chihara K: Huge goiter identified in a patient with acromegaly and Hashimoto's thyroiditis. The 92nd Annual Meeting of the Endocrine Society (米国内分泌学会)，2010年6月19-22日，SanDiego, CA, USA.

11. 大搦泰一郎、大原毅、白川裕、高橋佳子、高橋直人、飯田啓二、日野泰久、小池隆史、尹聖哲、千原和夫：著明な脂肪肝を合併した糖尿病ケトアシトシスの1例。第191回日本内科学会近畿地方会，2010年6月12日，京都（京都大学医学部芝蘭会館）

12. 千原和夫，低身長症の鑑別と治療，第82回日本内分泌学会学術総会，2009年4月23日～25日，群馬県（群馬県民会館、前橋商工会議所）

13. 島津 章、千原和夫、大磯ユタカ、高野加寿恵：成人GH分泌不全症の治療。第82回日本内分泌学会学術総会，2009年4月23日～25日，群馬県（群馬県民会館、前橋商工会議所）

14. 肥塚直美、島津 章、千原和夫、大磯ユタカ、高野加寿恵：成人GH分泌不全症の診断と治療のガイドライン。第82回日本内分泌学会学術総会，2009年4月23日～25日，群馬県（群馬県民会館、前橋商工会議所）

15. 井口元三、高橋 裕、竹野亮子、置村康彦、東條克能、李保敦子、加治秀介、千原和夫：PIT 1に対する自己抗体と関連した後天性GH、PRL、TSH欠損症3例の解析。第82回日本内分泌学会学術総会，2009年4月23日～25日，群馬県（群馬県民会館、前橋商工会議所）

16. 島津 章、千原和夫、肥塚直美、寺本 明、田中敏章、巽 圭太、立花克彦、勝又規行、横谷 進、藤枝憲二、大磯ユタカ：健常成人における体格指数、ウエスト周囲径と血中IGF-1 SDスコア。第82回日本内分泌学会学術総会，2009年4月23日～25日，群馬県（群馬県民会館、前橋商工会議所）

17. 西沢 衡、飯田啓二、吉岡嗣朗、高橋健太郎、高橋路子、山本雅昭、村脇あゆみ、井口元三、置村康彦、加治秀介、清野 進、千原和夫、高橋 裕：IGF-IはNASHモデルマウスの耐糖能および肝線維化を改善する。第82回日本内分泌学会学術総会，2009年4月23日～25日，群馬県（群馬県民会館、前橋商工会議所）

18. 田中正巳、島津 章、千原和夫、石井均：JAHQ(Japan Adult Hypopituitarism Questionnaire)を用いた subclinical hypothyroidism症例のQOLの検討。第82回日本内分泌学会学術総会，2009年4月23日～25日，群馬県（群馬県民会館、前橋商工会議所）

19. 山本雅昭、福岡秀規、西沢 衡、高橋路子、Handayaningsih Evi、千原和夫、清野 進、高橋 裕：Sirt 1は肝細胞におけるGHによるIGF-I産生を抑制する。第82回日本内分泌学会学術総会，2009年4月23日～25日，群馬県（群馬県民会館、前橋商工会議所）

20. Handayaningsih Evi、福岡秀規、西沢 衡、高橋路子、山本雅昭、Herningtyas Henny、置村康彦、加治秀介、清野 進、千原和夫、高橋 裕：Reactive oxygen species play an essential role in IGF-I signaling and its biological action. 第82回日本内分泌学会学術総会，2009年4月23日～25日，群馬県（群馬県民会館、前橋商工会議所）

〔図書〕（計 4件）

1. 千原和夫：内分泌代謝 専門医ガイドブック，診断と治療社，2009
2. Shimatsu, A., S. Tai, Y. Kato, H. Kohno, T. Tanaka, A. Teramoto, K. Chihara：The Changing Face of Pituitary Disease (HypoCCS Series 10), Bio Scientifica Ltd, Bristol, 2008
3. 千原和夫：脳神経外科エキスパート 間脳下垂体，中外医学社，2008
4. 千原和夫：アンチエイジング医学の基礎と臨床 第2版，メジカルビュー社，2008

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千原 和夫 (CHIHARA KAZUO)

神戸大学・医学研究科・客員教授

研究者番号：00107955