

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 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591012

研究課題名（和文） 新規アディポカイン、ケマリンの糖尿病発症における役割の解明

研究課題名（英文） The role of chemerin in the development of diabetes

研究代表者

高橋 路子（TAKAHASHI MICHIKO）

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：70570274

研究成果の概要（和文）：

私たちは新規生理活性物質を探索するプロジェクトにおいてケマリンを同定した (*FEBS letters* 2008 582: 573-578)。私たちを含む4つのグループから独立して発見されたケマリンは新規アディポカインとして注目されているがその生理機能は不明である。本研究においては、ノックアウトマウスおよび糖尿病患者サンプルを用いて解析を行い、ケマリンがインスリン分泌、インスリン感受性の両方を調節するホルモンであること (*Scientific Reports* 2011 1 123 DOI:10.1038/srep00123、ヒトにおいて血中ケマリン濃度が糖尿病発症と関連していることを報告した (*Endocrine J* 2012 60 37))。

研究成果の概要（英文）：

We identified chemerin as a novel adipokine (*FEBS letters* 2008 582: 573-578). We further analyzed the physiological function of chemerin using chemerin-deficient mice. We have shown that chemerin regulates β -cell function and plays an important role in glucose homeostasis in a tissue-dependent manner (*Scientific Reports* 2011 1 123 DOI:10.1038/srep00123). We have also demonstrated that serum chemerin concentrations are associated with the development of diabetes in humans (*Endocrine J* 2012 60 37).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研ひの分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：糖尿病、アディポカイン、ケマリン

1. 研究開始当初の背景

私たちは新規生理活性物質を探索するプロジェクトにおいてケマリンを同定した。私

ちを含む4つのグループから独立して発見されたケマリンは新規アディポカインとして注目されているがその生理機能は不明で

ある。

2. 研究の目的

ケマリンの糖尿病の病態との関連および生理作用の解明めざし以下の実験を行った。

3. 研究の方法

ケマリンノックアウトマウスを作成し、肥満、糖尿病との関連について解析を行った。また日本人2型糖尿病患者におけるケマリンの血中濃度を測定し病態との関連について解析した。

4. 研究成果

ケマリンノックアウトマウスにおいては、耐糖能異常、インスリン抵抗性を呈することが明らかになった。脂肪組織においては、炎症と同時にインスリンシグナルを調節しており、インスリン感受性を調節している可能性が考えられた。またケマリンノックアウトマウスのグルコスクランプ試験では、筋肉におけるインスリン感受性が改善している一方、肝臓における糖新生が亢進していた。さらにインスリン分泌調節機序について詳細に解析したところ、ノックアウトマウスの膵島ではグルコース依存性インスリン分泌が低下しており、その機序として β 細胞機能調節に重要な転写因子 MafA の発現が低下していた。MafA の発現を単離膵島においてレスキューしたところ、グルコース依存性インスリン分泌が改善したことから、ケマリンは転写因子 MafA 発現を調節することにより β 細胞機能を制御していると考えられた。

またケマリン特異的 ELISA を樹立し、2型糖尿病患者血清中のケマリン濃度を測定した。その結果、血中ケマリン濃度が BMI と相関していること、男性の2型糖尿病患者では血中濃度が低下していることを明らかにした。これらの結果からケマリンがヒトにおいても糖尿病発症に関わっている可能性が示唆された。

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 11 件)

1. Suda K, Inoshita N, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Nishizawa H, Yamamoto M, Yamada S, Takahashi Y. Efficacy of combined octreotide and cabergoline treatment in patients with acromegaly: a retrospective clinical study and review of the literature. *Endocrine J* 2013 60 507-515. (査読有)
2. Handayaningshi AE, Takahashi M,

Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Yamamoto M, Suda K, Takahashi Y. IGF-I enhances cellular senescence via the reactive oxygen species-p53 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2012 425 478-84. (査読有)

3. Takahashi M, Inomata S, Okimura Y, Iguchi G, Fukuoka H, Miyake K, Koga D, Akamatsu S, Kasuga M, Takahashi Y. Decreased serum chemerin levels in male Japanese patients with type 2 diabetes: sex dimorphism. *Endocrine J* 2012 60 37-44. (査読有)
4. Nishizawa H, Takahashi M, Fukuoka H, Iguchi G, Kitazawa R, Takahashi Y. GH-independent IGF-I action is essential to prevent the development of nonalcoholic steatohepatitis in a GH-deficient rat model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 423 295-300 (査読有)
5. Nishizawa H, Iguchi G, Murawaki A, Fukuoka H, Hayashi Y, Kaji H, Yamamoto M, Suda K, Takahashi M, Seo Y, Yano Y, Kitazawa R, Kitazawa S, Koga M, Okimura Y, Chihara K, Takahashi Y. Nonalcoholic fatty liver disease in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency and the impact of growth hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol*. 2012 167 67-74 (査読有)
6. Nishizawa H, Handayaningshi AE, Iguchi G, Cho Y, Takahashi M, Yamamoto M, Suda K, Kasahara K, Hakuno F, Yamanouchi K, Nishihara M, Seino S, Takahashi S, Takahashi Y. Enhanced oxidative stress in GH-transgenic rat and acromegaly in humans. *Growth Horm IGF Res*. 2012 22(2):64-8. (査読有)
7. Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, Nishizawa H, Yamamoto M, Suda K, Kitazawa R, Fujimoto W, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kiyonari H, Abe T, Kaji H, Kitazawa S, Kasuga M, Chihara K, Takahashi Y. Chemerin regulates β -cell function in mice. *Scientific Reports* 2011 1 123DOI:10.1038/srep00123 (査読有)
8. Handayaningshi AE, Iguchi G, Fukuoka H, Nishizawa H, Takahashi M, Yamamoto

- M, Herningtyas HE, 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 152 912-21 (査読有)
9. Yamamoto M, Iguchi G, Takeno R, Okimura Y, Sano S, Takahashi M, Nishizawa H, Handayaningshi AE, Fukuoka H, Tobita M, Saitoh T, Tojo T, 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* 2011 121 113-9 (査読有)
 10. Nakajima H, Nakajima K, Nagano Y, Yamamoto M, Tarutani M, Takahashi M, Takahashi Y, Sano S Circulating level of chemerin is upregulated in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2010 60 45-47 (査読有)
 11. 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* 2010 20 212-219 (査読有)
- [学会発表] (計 13 件)
1. A novel missense mutation of *AIP* gene in a patient with octreotide-resistant non-familial gigantism. Fukuoka H, Iguchi G, Suda K, Yamamoto M, Nishizawa H, Takahashi M, Seino S, Yamada S, Takahashi Y. The 94th Annual Meeting of the Endocrine Society June 23 - 26, 2012; Houston, USA
 2. *SOCS2* missense mutation identified in a patient with gigantism without GH producing pituitary tumor. Suda K, Iguchi G, Fukuoka H, Yamamoto M, Nishizawa H, Takahashi M, Seino S, Takahashi Y. The 6th international congress of the GRS and the IGF society June 23 - 26, 2012; Houston, USA (Travel grant)
 3. IGF-I prevents the development of hepatic fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis via regulating oxidative stress and inactivating the hepatic stellate cells. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Suda K, Yamamoto M, Takahashi M, Seino S, Takahashi Y. The 6th international congress of the GRS and the IGF society June 23 - 26, 2012; Houston, USA (Travel grant)
 4. Sirt1 negatively regulates IGF-I production by growth hormone via deacetylation of Stat5 in liver. Yamamoto M, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Seino S, Takahashi Y. The 6th international congress of the GRS and the IGF society June 23 - 26, 2012; Houston, USA (Travel grant, poster prize)
 5. 新規アディポカイン、ケマリンの発見と病態生理学的意義の解明 (基調講演) 高橋 裕 第 9 回 GPCR 研究会 2012. 5. 12 東京、日本科学未来館
 6. 新たな疾患概念の提唱とホルモンの発見-抗 PIT-1 抗体症候群と新規アディポカイン、ケマリン- (特別講演) 高橋 裕 第 6 回 四国先端糖尿病研究会 2012. 3. 10 (香川、ロイヤルパークホテル高松)
 7. GH and IGF-I ameliorate liver steatosis and fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis mouse model. Nishizawa H, Iguchi G, Takahashi M, Yamamoto M, Suda S, Okimura Y, Kaji K, Chihara K, Takahashi Y. The 93th Annual Meeting of the Endocrine Society June 4 - 7, 2011; Boston, USA
 8. A case of gigantism associated with a missense mutation in *SOCS2* gene. Suda K, Iguchi G, Yamamoto M, Handayaningsih AE, Nishizawa H, Takahashi M, Okimura Y, Kaji K, Chihara K, Takahashi Y. The 93th Annual Meeting of the Endocrine Society June 4 - 7, 2011; Boston, USA (Abstract award)
 9. Novel autoimmune polyendocrine syndrome: Adult combined GH,

- prolactin and TSH deficiency associated with circulating PIT-1 antibody. Takahashi Y, Yamamoto M, Iguchi G, Takeno R, Okimura Y, Sano T, Takahashi M, Nishizawa H, Handayaningsih AE, Tojo K, Mokubo A, Iida K, Kaji K, Chihara K. The 93th Annual Meeting of the Endocrine Society June 4 - 7, 2011; Boston, USA
10. Sirt1 negatively regulates IGF-I production by growth hormone in hepatocytes. Yamamoto M, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Nishizawa H, Handayaningsih AE, Okimura Y, Kaji H, Chihara K, Seino S, Takahashi Y. The 5th international congress of the GRS and the IGF society New York, USA, 3-7 Oct 2010 (Travel grant)
 11. Sirt1 negatively regulates IGF-I production by growth hormone in hepatocytes. Yamamoto M, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Nishizawa H, Handayaningsih AE, Okimura Y, Kaji H, Chihara K, Seino S, Takahashi Y. The 14th International Congress of Endocrinology Japan, Kyoto, 26 - 30 March 2010
 12. IGF-1 induces cellular senescence via reactive oxygen species in vascular smooth muscle cells. Handayaningsih AE, Iguchi G, Fukuoka H, Nishizawa H, Yamamoto M, Herningtyas H, Takahashi M, Okimura Y, Kaji H, Chihara K, Seino S, Takahashi Y. The 14th International Congress of Endocrinology Japan, Kyoto, 26 - 30 March 2010
 13. GH and IGF- I ameliorate inflammation and fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis mouse model. Nishizawa H, Iguchi G, Takahashi M, Yamamoto M, Handayaningsih AE, Kitazawa R, Okimura Y, Kaji H, Kitazawa S, Hayashi Y, Chihara K, Seino S, Takahashi Y. The 14th International Congress of Endocrinology Japan, Kyoto, 26 - 30 March 2010
- [図書] (計 22 件)
1. 代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン
 - 成人 GH 分泌不全症 高橋 裕 総合医学社 183-186 2012
 2. 下垂体診療マニュアル 成長ホルモン 高橋 裕 診断と治療社 39-41 2012
 3. 下垂体診療マニュアル 先端巨大症 高橋 裕 診断と治療社 120-123 2012
 4. 下垂体診療マニュアル 成人 GH 分泌不全症 高橋 裕 診断と治療社 128-130 2012
 5. 下垂体診療マニュアル ドーパミンアゴニストと心臓弁膜症 高橋 裕 診断と治療社 258-259 2012
 6. 下垂体診療マニュアル 抗 PIT-1 抗体症候群 井口元三、高橋 裕 診断と治療社 185 2012
 7. 下垂体診療マニュアル 下垂体の転写因子 井口元三、高橋 裕 診断と治療社 20-21 2012
 8. 下垂体診療マニュアル 下垂体茎断裂症候群 井口元三、高橋 裕 診断と治療社 195-196 2012
 9. 下垂体診療マニュアル 特定疾患治療研究事業の対象 7 疾患の概略 高橋 裕 診断と治療社 41 2012
 10. 高橋 裕 小児内分泌疾患のトランジション (総説) 小児科診療 2012 75 477-482 2012
 11. 高橋 裕 症例に学ぶ NASH/NAFLD の診断と治療:成人成長ホルモン分泌不全症に NASH が合併し成長ホルモンが著効した症例 診断と治療、別冊 171-174 2012
 12. 高橋 裕 自己抗体研究の新展開:内分泌領域の自己抗体研究の進歩 (総説) 臨床化学 41 5-8 2012
 13. 高橋 裕 内分泌疾患-疑うヒントと専門医へ紹介するポイント-先端巨大症 (総説) 診断と治療 100 1103-1107 2012
 14. 高橋 裕, 井口元三 知っておきたい内科症候群、抗 PIT-1 抗体症候群 (総説) 内科 6 1333-1334 2012

15. 新たな疾患概念「抗 PIT-1 抗体症候群」
高橋 裕、山本雅昭、井口元三 **バイオ
クリニカ** 27 87-90 2012
16. 島津 章、香川 二郎、都 研一、高橋 裕、
堀川 玲子、高野 幸路、中村 明枝、沼
倉 周彦、北中 幸子、長崎 啓祐、河野 斉、
西 美和小児期から成人期へ：GH 分泌不
全症の移行期診療を考える **内分泌・糖
尿病・代謝内科** 35 275-283 2012
17. 高橋 裕 成人 GH 分泌不全症 **からだの
科学** 275 27-30 2012
18. 高橋 裕 CKD と成長ホルモン（総説）
ホルモンと臨床 58 1-4 2011
19. 高橋 裕 視床下部腫瘍（総説） **日本
臨床 増刊号** 69 142-145 2011
20. 高橋 裕 成人 GH 分泌不全症の成人
期管理（総説） **ホルモンと臨床** 58 41-45
2011
21. 井口元三、山本雅昭、高橋 裕 抗 PIT-1
抗体症候群（総説） **内分泌・糖尿病科** 33
240-246 2011
22. 高橋 裕 成人 GH 分泌不全症と GH 補
充療法（総説） **Annual Review : 糖尿病・
代謝・内分泌** 233-241 2010

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：糖尿病の診断方法
発明者：高橋裕、千原和夫、古賀大輔
権利者：神戸大学、大塚製薬株式会社
種類：特許
番号：特許出願 2009-549988
出願年月日：平成 20 年 1 月 17 日
国内外の別：国内

○取得状況（計 1 件）

名称：糖尿病治療剤
発明者：高橋裕、千原和夫
権利者：神戸大学、日本ケミカルリサーチ株
式会社
種類：特許
番号：特許 5209636
取得年月日：平成 25 年 3 月 1 日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.med.kobe-u.ac.jp/im2/doctor/
activity/acti-04.html](http://www.med.kobe-u.ac.jp/im2/doctor/activity/acti-04.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 路子 (TAKAHASHI MICHIKO)
神戸大学・医学研究科・医学研究員
研究者番号：70570274

(2) 研究分担者

高橋 裕 (TAKAHASHI YUTAKA)
神戸大学・医学研究科・講師
研究者番号：70301281

(3) 連携研究者

()

研究者番号：