

平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書

◆ 記入に当たっては、「平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（S））研究状況報告書記入要領」を参照してください。

ローマ字	NAKAO KAZUWA					
①研究代表者氏名	中尾 一和		②所属研究機関・部局・職	京都大学・医学研究科・教授		
③研究課題名	和文	脂肪内分泌代謝学を基盤としたメタボリック症候群のトランスレーショナルリサーチ				
	英文	Translational research and development of novel diagnostic/therapeutic modalities for metabolic syndrome based on adipocyte endocrinology and adiposience				
④研究経費	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度	総合計
18年度以降は内約額 金額単位：千円	36,900	17,000	11,100	11,100	11,900	88,000
⑤研究組織（研究代表者及び研究分担者） *平成18年3月31日現在						
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）			
中尾 一和	京都大学・医学研究科・教授	内分泌・代謝学	本研究の総括、およびメタボリック症候群を標的としたトランスレーショナルメディスンの推進			
益崎 裕章	京都大学・医学研究科・助手	内分泌・代謝学	脂肪細胞機能を利用したメタボリック症候群の評価法の開発と新しい代謝症候群モデルマウス動物の作製			
荒井 宏司	京都大学・医学研究科・助手	内分泌・代謝学	脂肪細胞機能関連遺伝子の解析、およびレプチンによる代謝改善作用の分子機構の解明			
細田 公則	京都大学・医学研究科・講師	内分泌・代謝学	視床下部におけるレプチンシグナルの伝達機構とレプチン抵抗性の分子機構の解明			
海老原 健	京都大学・医学研究科・特任講師	内分泌・代謝学	メタボリック症候群を標的としたレプチンによるトランスレーショナルメディスンの推進、および脂肪細胞機能関連遺伝子の解析			
⑥当初の研究目的（交付申請書に記載した研究目的を簡潔に記入してください。）						
<p>肥満を中心として糖尿病、高血圧症、脂質代謝異常が重積する“メタボリック症候群”は心筋梗塞や脳卒中などの致死的心血管イベントの高リスク群であり、種々の病態を形成する共通の分子基盤が存在すると考えられる。過栄養、運動不足、ストレス過剰という生活習慣の変化に伴い我が国でもその頻度は急速に増加している。これまでに、研究代表者らは脂肪細胞由来ホルモンのプロトタイプ、レプチンのトランスレーショナルリサーチを展開し、レプチンの臨床的意義、レプチン作用不全の分子機構の解明を推進してきた。本研究ではレプチンによる代謝改善、レプチンシグナル伝達機構と抵抗性メカニズムの解明を通してメタボリック症候群を標的とするトランスレーショナルメディスンを展開する。更に、レプチンアナログや感受性増感剤、メラノコルチン4型受容体アゴニストなど、レプチン情報伝達系をベースとする創薬に直結する基盤研究を推進する。また、メタボリック症候群の病態における脂肪細胞機能異常、脂肪細胞内グルコルチコイド活性化機構に注目し、病態把握やリスク評価に有用な新しい診断マーカーの開発、脂肪細胞機能関連遺伝子の解析によるメタボリック症候群の遺伝的背景の解明、グルコルチコイド活性化酵素を標的とする創薬に向けた基盤研究を推進する。糖尿病や高血圧症など個々の代謝病に対する治療薬は或る程度、整備されてきた感があるがメタボリック症候群の病態を形成する共通の分子基盤に焦点を合わせた研究は類例がなく、病態を一元的に捉えてメカニズムに立脚した診断法や治療法の開発に向けた基盤研究が不可欠な所以である。本研究により脂肪細胞機能異常というまったく新しい切り口からメタボリック症候群の全体像が解き明かされ、新規の評価法、治療法が樹立出来ることが期待される。</p>						

⑦これまでの研究経過（研究の進捗状況について、必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。）

心筋梗塞や脳卒中に代表される致死的心血管病発症の高リスク群であるメタボリック症候群のメカニズムを解明し、新しい治療法の確立を目指して研究を進めている。

- (1) 脂肪細胞由来ホルモンのプロトタイプであるレプチンによる代謝改善の分子機構、視床下部を中心とするレプチンのシグナル伝達機構とレプチン抵抗性（感受性低下）の分子メカニズムの解明

遺伝子操作モデルマウスを用いてレプチン抵抗性の分子メカニズムの解明を進めた。レプチン過剰発現トランスジェニックマウスの骨格筋において AMPK リン酸化（活性化）が持続的に亢進していること、高脂肪食によって誘導されたレプチン抵抗性に伴い、AMPK 活性化の亢進が完全に遮断されること、更に通常食への交換によりレプチン抵抗性が解除されると再び AMPK 活性化の亢進が回復することが明らかとなり、骨格筋における AMPK の活性化が中枢神経系におけるレプチン抵抗性の評価系として有用であることが示唆された。また、マウス側脳室内レプチン投与実験により、視床下部における Stat 3 活性化やインスリンシグナル伝達とのクロストークが検出された。長鎖脂肪酸の脳内投与によりレプチン受容体欠損や視床下部メラノコルチン系シグナルが阻害された遺伝性モデルマウスにおいても視床下部 Stat 3 の著明な活性化が生じ、顕著な体重の減少、摂食量の減少がもたらされることが明らかとなり、視床下部摂食シグナル経路におけるレプチン非依存性経路の同定に寄与する知見が得られた。

- (2) ヒト全身性脂肪萎縮症をモデル疾患とするレプチンの臨床応用（皮下注射によるリコンビナントレプチン投与によるトランスレーショナルメディスン）

レプチン補償治療を2年以上の長期に継続し、優れた安全性および有効性（インスリン抵抗性や脂肪肝、高中性脂肪血症）を確認した。一連の基礎的検討（レプチン抵抗性の臨床指標の開発、投与モードの最適化（投与経路、投与回数、用量設定、投与期間の決定）、低用量レプチンの投与による用量-効果分析など）を実施した。レプチン補償治療を施行した全身性脂肪萎縮症患者を対象とした食欲、体重および体組成変化に及ぼすレプチンの影響に関する検討を行った結果、レプチン治療による体重減少は主に除脂肪重量の減少であり脂肪重量変化は軽度であった。除脂肪重量および脂肪重量の変化量は治療前の除脂肪重量および脂肪重量とそれぞれ相関が認められた。レプチン治療によりインスリン感受性の改善および空腹時インスリン値の低下、除脂肪重量を主とした体重減少が認められ、高インスリン血症と骨格筋肥大との関連が示唆された。

- (3) メタボリック症候群の基盤病態としての脂肪細胞機能異常の分子機構の解明

培養脂肪細胞を用いた脂肪細胞分化の転写制御カスケードのメカニズムの解明やアドレノメジュリンの脂肪組織における分泌調節のメカニズムを解明した。また、新規の遺伝子操作マウスの確立（強力な脂肪細胞特異的遺伝子のプロモーターの支配下に 11 β -HSD1 を過剰発現させる新しい遺伝子操マウス）や 11 β -HSD1 遺伝子 antisense-oligonucleotide を用いたメタボリック症候群に対する治療的意義の探索を行うとともに、グルココルチコイド活性化に関するマーカーとメタボリック症候群の病勢、血管病リスク、治療効果との相関性、種々の代謝パラメーターとの関連性を検討した。その結果、種々の炎症性サイトカインが 11 β -HSD1 遺伝子発現を著明に増加させること、ヒト脂肪組織バイオプシーによる遺伝子発現プロファイリングにより、肥満者の 11 β -HSD1 遺伝子発現が著明に亢進していることを明らかにした。また、メタボリック症候群の表現型と連鎖する 11 β -HSD1 遺伝子多型を検索し、新規な多型の発見も含め我が国の遺伝的背景のスクリーニングを終了した。少量の尿試料を検体として全身の細胞内グルココルチコイド活性化を評価する新しい臨床指標の開発を行い、肥満や痩せの病態把握、薬剤介入や減量治療における効果判定に有用である可能性を確認した。

⑧特記事項 (これまでの研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。)

ヒト全身性脂肪萎縮症をモデル疾患とするレプチンの臨床応用

レプチン補償治療を2年以上の長期に継続し、優れた安全性および有効性(インスリン抵抗性や脂肪肝、高中性脂肪血症)を確認した。この成績はアメリカ合衆国や欧州で行われているトライアルよりもはるかに長期、かつコンプライアンスや経過の評価方法に関しても学術的、臨床的に他を凌駕しており、我が国、そして世界におけるトランスレーショナルリサーチのプロトタイプとして高い評価を受けている。

K Ebihara, H Masuzaki, K Nakao.

Efficacy of long-term leptin-replacement therapy for lipoatrophic diabetes in Japan.

N Engl J Med 351: 615-616, 2004.

遺伝子操作モデルマウスを用いたレプチン感受性低下の分子メカニズムの解明

レプチン過剰発現トランスジェニックマウスの骨格筋において AMPK リン酸化(活性化)が持続的に亢進していること、高脂肪食によって誘導されたレプチン抵抗性に伴い、AMPK 活性化の亢進が完全に遮断されること、更に通常食への交換によりレプチン抵抗性が解除されると再び AMPK 活性化の亢進が回復することが明らかとなり、骨格筋における AMPK の活性化が中枢神経系におけるレプチン抵抗性の評価系として有用であることが示唆され、メタボリック症候群の主要な基盤病態のひとつとして注目されている脂肪毒性の新しい分子メカニズムの解明に大きく貢献した。

T.Tanaka, S. Hidaka, H. Masuzaki, S. Yasue, Y. Minokoshi, K. Ebihara, H.Chusho, Y. Ogawa, T.Toyoda, K. Sato, F. Miyanaga, M. Fujimoto, T. Tomota, T. Kusakabe, N.Kobayashi, H. Tanioka, T. Hayashi, K. Hosoda, H. Yoshimatsu, T. Sakata, K. Nakao.

Skeletal muscle AMPK phosphorylation parallels metabolic phenotype in leptin transgenic mice under dietary modification.

Diabetes 54:2365-2374, 2005

⑨研究成果の発表状況 (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

1. M. Fujimoto, H. Masuzaki, T. Tanaka, S. Yasue, T. Tomita, N. Kobayashi, K. Okazawa, J. Fujikura, H. Chusho, K. Ebihara, T. Hayashi, K. Hosoda, K. Nakao
An angiotensin II AT1 receptor antagonist, telmisartan augments glucose uptake and Glut 4 protein expression in 3T3-L1 adipocytes.
FEBS Lett. 576:492-497, 2004
2. N. Norisada, H. Masuzaki, M. Fujimoto, G. Inoue, K. Hosoda, T. Hayashi, M. Watanabe, S. Muraoka, F. Yoneda, K. Nakao.
Antidiabetic and adipogenic properties of a newly-synthesized thiazolidine derivative, FPF5-410.
Metabolism 53:1532-1537, 2004
3. T. Tanaka, H. Masuzaki, K. Ebihara, Y. Ogawa, S. Yasue, H. Yukioka, H. Chusho, F. Miyanaga, T. Miyazawa, M. Fujimoto, T. Kusakabe, N. Kobayashi, T. Hayashi, K. Hosoda, K. Nakao.
Transgenic expression of mutant peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ in liver precipitates fasting-induced steatosis but protects against high fat diet-induced steatosis in mice.
Metabolism 54:1490-1498, 2005
4. M. Fujimoto, H. Masuzaki, Y. Yamamoto, N. Norisada, M. Imori, M. Yoshimoto, T. Tomita, T. Tanaka, K. Okazawa, J. Fujikura, H. Chusho, K. Ebihara, T. Hayashi, K. Hosoda, G. Inoue, K. Nakao
CCAAT/enhancer binding protein α maintains the ability of insulin-stimulated GLUT4 translocation in 3T3-C2 fibroblastic cells.
Biochim. Biophys. Acta. (Molecular Cell Research), 1745:38-47, 2005
- 5. T. Tanaka, S. Hidaka, H. Masuzaki, S. Yasue, Y. Minokoshi, K. Ebihara, H. Chusho, Y. Ogawa, T. Toyoda, K. Sato, F. Miyanaga, M. Fujimoto, T. Tomita, T. Kusakabe, N. Kobayashi, H. Tanioka, T. Hayashi, K. Hosoda, H. Yoshimatsu, T. Sakata, K. Nakao.
Skeletal muscle AMPK phosphorylation parallels metabolic phenotype in leptin transgenic mice under dietary modification.
Diabetes 54:2365-2374, 2005
6. S. Yura, H. Itoh, N. Sagawa, H. Yamamoto, H. Masuzaki, K. Nakao, M. Kawamura, M. Takemura, K. Kakui, Y. Ogawa, S. Fujii.
Role of Premature Leptin Surge in Obesity Resulting from Intrauterine Undernutrition.
Cell Metabolism 1:371-378, 2005
- 7. T. Tomita, H. Masuzaki, H. Iwakura, J. Fujikura, M. Noguchi, T. Tanaka, K. Ebihara, J. Kawamura, I. Komoto, Y. Kawaguchi, K. Fujimoto, R. Doi, H. Shimada, K. Hosoda, M. Imamura, K. Nakao
Expression of the gene for a membrane-bound fatty acid receptor in the pancreas and islet cell tumors in humans: evidence for GPR40 expression in pancreatic beta cells and implications for insulin secretion
Diabetologia in press, 2006
8. T. Tomita, H. Masuzaki, M. Noguchi, H. Iwakura, J. Fujikura, T. Tanaka, K. Ebihara, J. Kawamura, I. Komoto, Y. Kawaguchi, K. Fujimoto, R. Doi, Y. Shimada, K. Hosoda, M. Imamura, K. Nakao
A large amount of mRNA expression for G-protein-coupled fatty acid receptor, GPR40 in human insulinoma
Biochem. Biophys. Res. Commun. 338: 1788-1790, 2005
9. J. Fujikura, K. Hosoda, H. Iwakura, T. Tomita, M. Noguchi, H. Masuzaki, K. Tanigaki, D. Yabe, T. Honjo, K. Nakao.
Notch/Rbp-j signaling prevents premature endocrine and ductal cell differentiation in the pancreas.
Cell Metab. 3(1):59-65, 2006
10. H. Iwakura, K. Hosoda, C. Son, J. Fujikura, T. Tomita, M. Noguchi, H. Ariyasu, K. Takaya, H. Masuzaki, Y. Ogawa, T. Hayashi, Gen Inoue, T. Akamizu, H. Hosoda, M. Kojima, H. Itoh, S. Toyokuni, K. Kagawa, K. Nakao.
Analysis of Rat Insulin II Promoter-Ghrelin Transgenic Mice and Rat Glucagon Promoter-Ghrelin Transgenic Mice.
J. Biol. Chem. :280(15), 15247-56, 2005
11. K. Ebihara, H. Masuzaki, K. Nakao.
Efficacy of long-term leptin-replacement therapy for lipoatrophic diabetes in Japan.
N Engl J Med 351: 615-616, 2004.
- 12. K. Ebihara, T. Kusakabe, H. Masuzaki, N. Kobayashi, T. Tanaka, H. Chusho, F. Miyanaga, T. Miyazawa, T. Hayashi, K. Hosoda, Y. Ogawa, K. Nakao.
Gene and phenotype analysis of congenital generalized lipodystrophy in Japanese: a novel homozygous nonsense mutation in seipin gene.
J Clin Endocrinol Metab 89: 2360-2364, 2004 .
13. T. Nambu, H. Arai, Y. Komatsu, A. Yasoda, K. Moriyama, N. Kanamoto, H. Itou, K. Nakao.
Expression of the adrenomedullin gene in adipose tissue.
Regul Pept. 132:17-22. 2005.

⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

●第25回 日本肥満学会

我が国における全身性脂肪萎縮症の遺伝子変異の検討とその機能解析

日下部 徹, 海老原 健, 益崎 裕章, 中所 英樹, 宮永 史子, 宮澤 崇, 田中 智洋, 小林 望美, 泰江 慎太郎, 谷岡 秀樹, 林 達也, 細田 公則, 中尾 一和 [2004年4月29日-30日]

●第47回 日本糖尿病学会 年次学術集会

メタボリック症候群の分子基盤としてのアディポステロイド活性化と脂肪細胞機能異常

益崎 裕章, 中尾 一和 [2004年5月15日]

●第47回 日本糖尿病学会 年次学術集会

Notch関連遺伝子ヘテロ欠損マウスにおける膝の検討

藤倉 純二, 細田 公則, 孫 徹, 岩倉 浩, 富田 努, 野口 倫生, 益崎 裕章, 小川 佳宏, 林 達也, 伊藤 裕, 井上 元, 浜田 義雄, 影山 龍一郎, 中尾 一和 [2004年5月13日-15日]

●第47回 日本糖尿病学会 年次学術集会

膝におけるグレリン過剰発現効果の検討

岩倉 浩, 細田 公則, 孫 徹, 藤倉 純二, 富田 努, 野口 倫生, 高屋 和彦, 伊藤 裕, 赤水 尚史, 益崎 裕章, 小川 佳宏, 林 達也, 井上 元, 細田 洋司, 児島 将康, 寒川 賢治, 中尾 一和 [2004年5月13日-15日]

●第81回 日本生理学会 国際シンポジウム

Adiposteroid and the Metabolic Syndrome

Hiroaki Masuzaki and Kazuwa Nakao [2004年6月2日-4日]

●第77回 日本内分泌学会 学術総会

脂肪細胞機能とメタボリック症候群

益崎 裕章, 中尾 一和 [2004年6月24日]

●第77回 日本内分泌学会 学術総会 -International Satellite Symposium-

Fat cell-derived hormones and adipocyte function - Exciting drug targets for the metabolic syndrome -

Hiroaki Masuzaki [Jun 27 2004]

●第77回 日本内分泌学会 学術総会

レプチンのトランスレショナリサーチ

海老原 健, 日下部 徹, 益崎 裕章, 中尾 一和 [2004年6月24-26日]

●第77回 日本内分泌学会 学術総会

肥満における脂肪組織由来 Adrenomedullin

南部 拓央, 荒井 宏司, 森山 賢治, 小松 弥郷, 中尾 一和 [2004年6月24日~27日]

●第77回 日本内分泌学会 学術総会

11βHSD1活性の低下によるグルココルチコイド抵抗性—Cushing症候を欠如したコルチゾール産生副腎腺腫の一例

荒井 宏司, 山中 雄介, 中津 留有子, 高屋 和彦, 益崎 裕章, 小林 望美, 岡林 義人, 中嶋 雅壽, 南部 拓央, 箕谷 雄二, 有安 宏之, 金本 巨哲, 小笹 亜美, 西條 美佐, 八十田 明宏, 佐久間 陽子, 森山 賢治, 小松 弥郷, 中尾 一和 [2004年6月24日~27日]

●第41回 日本臨床分子医学会 学術集会

脂肪萎縮症と脂肪細胞機能異常

益崎 裕章, 海老原 健, 中尾 一和 [2004年7月17日]

●第36回 日本動脈硬化学会 年次学術総会

メタボリックシンドローム分子標的としてのアディポステロイド

益崎 裕章 [2004年7月23日]

●第25回 日本肥満学会 学術総会

メタボリックシンドローム診療の分子ターゲット

益崎 裕章 [2004年9月29日]

⑨研究成果の発表状況(続き) (この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文(掲載が確定しているものを含む。)の全著者名、論文名、学協会誌名、巻(号)、最初と最後のページ、発表年(西暦)、及び国際会議、学会等における発表状況について記入してください。なお、代表的な論文3件に○を、また研究代表者に下線を付してください。)

- 第8回 日本心血管内分泌代謝学会 学術総会
脂肪細胞機能とメタボリック症候群
益崎 裕章 [2004年11月25日]
- International Congress of Endocrinology(ICE)
Leptin treatment on various kind of diabetes mellitus
Hiroaki Masuzaki [2004年9月3日]
- 第5回 動脈硬化教育フォーラム(日本動脈硬化学会)
アディポステロイド:MSの新しい分子基盤
益崎 裕章 [2005年2月6日]
- 第39回 糖尿病学の進歩(日本糖尿病学会)
メタボリックシンドローム:脂肪細胞で何が起きているのか
益崎 裕章 [2005年2月19日]
- 第78回 日本内分泌学会 学術集会 シンポジウム
-脂肪細胞機能異常と疾患- 脂肪細胞におけるグルココルチコイド作用過剰とメタボリックシンドローム
益崎 裕章 [2005年7月2日]
- 第78回 日本内分泌学会 学術総会
高脂肪食負荷肥満マウスにおける脂肪組織由来アドレノメデュリン
南部 拓央, 荒井 宏司, 八十田 明宏, 森山 賢治, 小松 弥郷, 中尾 一和 [2005年7月2日]
- 第48回 糖尿病学会 年次学術集会
高脂肪食負荷マウスにおける脂肪組織由来アドレノメデュリン
南部 拓央, 荒井 宏司, 八十田 明宏, 森山 賢治, 小松 弥郷, 中尾 一和 [2005年5月12日-14日]
- 第42回 日本臨床分子医学会 学術集会
肥満糖尿病モデルマウスにおける脂肪組織由来アドレノメデュリン
南部 拓央, 荒井 宏司, 小松 弥郷, 八十田 明宏, 森山 賢治, 中尾 一和 [2005年7月22日-23日]
- 第42回 日本臨床分子医学会 学術集会
メタボリック症候群を標的としたレプチンのトランスレーショナルリサーチ
海老原 健, 日下部 徹, 益崎 裕章, 中尾 一和 [2005年7月22-23日]
- 第78回 日本内分泌学会 講演会
脂肪萎縮性糖尿病におけるレプチンの代謝改善メカニズムの検討
日下部 徹, 海老原 健, 益崎 裕章, 中所 英樹, 宮永 史子, 田中 智洋, 富田 努, 小林 望美, 泰江 慎太郎, 谷岡 秀樹, 石井 崇子, 林 達也, 細田 公則, 中尾 一和 [2005年7月1-3日]
- 第26回 日本肥満学会
インスリン分泌低下型糖尿病の体重および脂質代謝におけるレプチンの有用性
宮永 史子, 益崎 裕章, 海老原 健, 田中 智洋, 日下部 徹, 谷岡 秀樹, 小林 望美, 泰江 慎太郎, 細田 公則, 中尾 一和 [2005年10月13-14日]
- 第26回 日本肥満学会 学術総会
肥満症治療における新たなVF-BIA法による内臓脂肪面積経時的測定の臨床的意義
小鳥 真司, 細田 公則, 益崎 裕章, 海老原 健, 宮脇 尚志, 平田 雅一, 森山 賢治, 奥 正次郎, 大島 秀武, 志賀 利一, 林 達也, 中尾 一和 [2005年10月13日-14日]
- 日本脈管学会 学術総会 シンポジウム
メタボリックシンドロームの治療戦略—その治療標的は何か—
益崎 裕章 [2005年12月1日-3日]