

# 【基盤研究(S)】

## 生物系(医歯薬学Ⅱ)



### 研究課題名 間葉系細胞由来ホルモンの生理作用とその破綻

なかお かずわ

京都大学大学院・医学研究科・教授 中尾 一和

研究分野：医歯薬学

キーワード：内分泌学

**【研究の背景・目的・研究の方法】** ホルモンは内分泌細胞から分泌され、血液中を運搬され、生体内の標的細胞に到達し、特異的な受容体を介して作用を發揮する。この生体内化学的情報伝達系が内分泌系であり、その機能は生殖、成長や発達、内部環境の維持、エネルギーの産生、利用、貯蔵などである。従来、ホルモンは下垂体、甲状腺、副腎などの上皮系細胞から分泌されると考えられてきた。一方、心血管系、脂肪組織、骨格系など間葉系細胞から成る組織は、それぞれ血液循環のポンプ機能、エネルギー貯蔵機能、運動機能を担うと考えられてきたが、近年、ホルモンを分泌する内分泌臓器でもあることが明らかになってきた。研究代表者らは心臓血管ホルモンの原型の ANP、BNP、CNP より成るナトリウム利尿ペプチドファミリー(図 1)、代表的脂肪細胞由来ホルモン(アディポサイトカイン)(図 2)であるレプチンの臨床的意義について遺伝子操作マウスの開発と解析、臨床応用を目的としたトランスレーショナルリサーチを実践して、ANP、BNP を心不全の診断マーカー及び治療薬として実用化し、全身の脂肪組織の欠如した全身性脂肪萎縮症の特効薬としてのレプチンの意義を証明し、骨軟骨系無形成症に

図 1 内分泌臓器としての心血管系と心臓血管ホルモン

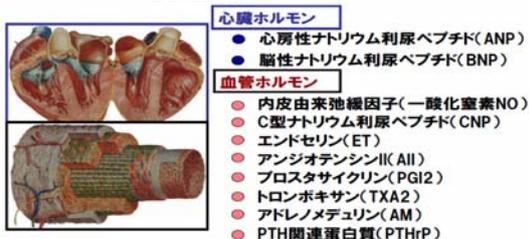
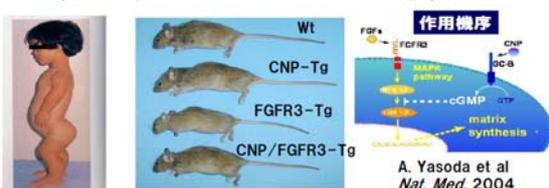


図 2 生体内最大の内分泌臓器としての脂肪組織とアディポサイトカイン



図 3 軟骨無形成症における CNP の意義



対する CNP の前臨床研究を行ってきた(図 3)。

CNP 及びその受容体である GC-B は脳神経系、血管構成細胞(血管内皮細胞、平滑筋細胞)、骨軟骨細胞など広範に発現しており、各臓器特異的な機能解明が重要である。研究代表者らは既に CNP の全身性遺伝子欠損(KO)マウスを開発して、解析してきたが、骨格系の発達異常が極めて高度であるために骨格系以外の意義に関する解析が不可能であった。本研究では組織特異的な CNP/GC-B 系の生理作用と破綻病態の解明を目的として、Cre-loxP システムにより CNP/GC-B 系の組織特異的 KO マウスを開発して解析する。

脂肪細胞から分泌される抗肥満ホルモンのレプチンに関して、肥満におけるレプチンの抗肥満作用の減弱が認められ、レプチン抵抗性として重要な研究課題になっている。肥満はインスリン抵抗性、糖脂質代謝異常、脂肪肝などを引き起こし、それらは脂肪毒性(Adipotoxicity)と総称される。本研究ではレプチン抵抗性と、レプチンによる脂肪毒性改善作用の分子機構を解明する。

さらに本研究では間葉系細胞由来組織から新規生理活性物質の単離同定も目指す。

**【期待される成果と意義】** 本研究は心血管系、脂肪組織、骨軟骨系など間葉系細胞から分泌される間葉系細胞由来ホルモンの生理作用と破綻病態を上皮系細胞と対比して系統的に比較検討し、生理的意義と臨床的意義の解明を目標にする。本研究は、難病の軟骨無形成症に対する CNP 治療や全身性脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法などの新規治療法の開発につながると期待される。本研究は骨軟骨系に加えて他の臓器における CNP/GC-B 系の意義の解明、臨床応用の可能性を開くものである。また、レプチン抵抗性とレプチンの脂肪毒性改善作用の解明に大きく貢献し、稀少難病のみならず Common Disease の糖尿病、メタボリック症候群、肥満症などの治療法開発に大きな進展をもたらすと考えられ、臨床的意義は大きい。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Nakao K. Adiposcience and adipotoxicity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*.5(2):63 2009
- ・ Yasoda A, Nakao K. et al. Overexpression of CNP in chondrocytes rescues achondroplasia through a MAPK-dependent pathway. *Nat Med*. 10(1):80-6. 2004

#### 【研究期間と研究経費】

平成 21 年度 - 25 年度  
163,000 千円

ホームページ等

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