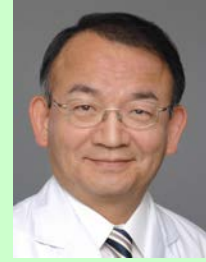


間葉系細胞由来ホルモンの生理作用とその破綻

Physiological Function of Hormones Derived from Mesenchymal Cells and Its Failure

中尾 一和 (NAKAO KAZUWA)

京都大学・大学院医学研究科・教授



研究の概要

本基盤研究Sは、内科系臨床医学・内分泌学の分科細目の研究であり、最終的にはヒトにおけるホルモンの生理作用、その破綻による疾患の病因・病態の理解に貢献し、最終的には診断や治療における実用化をめざすトランスレーショナルリサーチである。

本研究は、間葉系細胞由来の心血管系や脂肪細胞から分泌されるホルモンであるナトリウム利尿ペプチドファミリー (ANP, BNP, CNP) とレプチンの基礎研究の成果とそれを踏まえた臨床応用を目指すもので、今回のトランスレーショナルリサーチの最終目標である「脂肪萎縮症を対象としたレプチン補充療法」と「軟骨無形成症を対象としたCNP治療」はこれまで治療法の確立されていない難病疾患に対する治療の開発である。更に、我々は、稀少難病疾患の新規治療法の開発を、近縁の common diseases の新規治療戦略へ展開することをめざしている。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内分泌学

キーワード：内分泌学、間葉系細胞由来ホルモン

1. 研究開始当初の背景

生体は、複雑で巧妙な臓器間、細胞間シグナル伝達系により制御されている。申請者は循環系および骨格系におけるナトリウム利尿ペプチド (NP) ファミリー系、および体内最大の内分泌臓器としての脂肪組織とレプチンの生理作用、臨床的意義について、トランスレーショナルリサーチを推進してきた。以上より、間葉系細胞から成る循環系、脂肪組織、筋骨格系の内分泌系を包括的に系統立てる段階にある。

2. 研究の目的

上記学術的背景の下に、間葉系細胞より成る内分泌系のシグナル制御とその破綻について系統立てることを目的に、我々が研究を行ってきたNPファミリー系およびレプチン系を中心に、新規の動物モデル作製を通じて、それらの生理的意義と病的意義の解明と、そこに係る分子メカニズムの解明を更に詳細に行い、臨床応用を目指したトランスレーショナルリサーチを強力に推進する。

3. 研究の方法

1. NPファミリー系に関する研究

各種新規遺伝子変異モデルを作製し、NPファミリー系の生理作用および病的意義に関する、詳細かつ具体的な解析を行い、新たな臨床応用への展開、および新規治療標的の

可視化を試みる。

2. レプチン系に関する研究

レプチンの薬事承認を目指し、脂肪萎縮症を対象にレプチンの医師主導治験および高度医療 (第3項先進医療) を実施する。各種肥満モデル、糖尿病モデルおよび脂肪萎縮症モデルマウスを用いてレプチンの糖脂質代謝改善における作用機序を解析する。

4. これまでの成果

1. NPファミリー系に関する研究

NPファミリー系 (ANP, BNP およびそれらの受容体 GC-A, CNP およびその受容体 GC-B) の生理作用と臨床的意義を更に詳細に明らかにすべく、組織特異的 GC-A, GC-B, CNP ノックアウト (KO) マウス、薬剤誘導性 ANP 過剰発現 (Tg) マウス、GC-A 遺伝子変異ラット、BNP, CNP KO ラットなど新規動物モデルの作製に成功し、現在その解析を進めている。またこれら動物モデルと既存の GC-A KO, CNP KO, BNP KO, BNP Tg, CNP Tg マウスなどの動物モデルを駆使し、NP系の生理作用と臨床的意義の解明研究を行った。具体的には、CNP/GC-B系の内軟骨性骨化による骨伸長における意義、代謝制御における脳-脂肪連関における意義、血管トーン制御における内皮-平滑筋連関、心筋リモデリングにおける心線維芽細胞-心筋連関における意義を、CNP Tg, CNP KO マウ

スや新規に開発した複数の組織特異的 CNP KO、組織特異的 GC-B KO マウスを用いて解析し、将来の CNP の臨床応用を見据えた基礎的検討を行っている。また ANP・BNP/GC-A 系に関しては、組織特異的 GC-A KO、薬剤誘導性 ANP Tg マウスの作製と解析を通して、ANP、BNP の心血管保護作用、抗肥満作用、腎保護作用などの組織保護作用の研究を行っている。さらに上記動物モデルに *in vitro* での解析を加え、NP ファミリー系の作用分子機構の解明にも注力しており、受容体活性化型 Ca チャネル TRPC6/3 との相互作用を明らかにしており、現在これら研究の成果を基にした新規心血管病治療薬を目指したトランスレーショナル研究を継続している。

2. レプチン系に関する研究

レプチンの臨床研究は、脂肪萎縮症に対するレプチンの薬事承認を目指した医師主導治験の登録を終了し、高度医療としてのレプチン治療の長期安全性臨床試験をすでに開始するなど順調に進んでいる。ヒト脂肪萎縮症でのレプチン治療の知見をさらなる臨床応用につなげるべく以下の研究を行った。

インスリン分泌低下型糖尿病モデルの Akita マウスでレプチン治療の長期的な有用性を明らかにした。これまで報告してきた、ストレプトゾトシンと高脂肪食負荷による軽症肥満 2 型糖尿病マウスなどの成果と合わせ、レプチンの抗糖尿病作用がより一般的な糖尿病でも有効である可能性を示した。さらにレプチンのインスリン感受性改善作用メカニズムの一つとして、中枢神経および交感神経系 α 作用を介した肝 AMPK 活性化を見出した。健常者および脂肪萎縮症患者を対象に、レプチン補充治療前後で fMRI を用いた解析を行い、レプチンは食欲関連領域における食後の脳神経活動制御に重要であることを示した。さらにこれらのレプチン作用の臨床応用拡大のため、レプチン抵抗性の研究を行い、アミリン、GLP-1 が糖脂質代謝改善作用でもレプチン抵抗性を改善することを明らかにした。レプチン抵抗性の発症メカニズムを分子レベルで解明することを目的として、マウスの脳神経核特異的レプチン感受性検出系を確立し、これを用いた解析を進めている。またレプチンの脳高次機能への作用に関して、レプチンの抗うつ作用に加え、食事性肥満マウスの、海馬におけるレプチン抵抗性、認知機能障害を示し、そこに BDNF 系が関与していることを明らかにした。中枢神経系におけるレプチン-BDNF 系が、肥満におけるうつ、認知障害の治療標的となる可能性を更に検討中である。さらに脂肪萎縮症の成因解明と細胞治療を進展させるため、ヒト iPS 細胞からの脂肪細胞分化誘導を世界で初めて報告し、マウスへ細胞移植し生着しうることを確認した。代謝疾患患者 13 名から iPS 細胞の樹立に成功し、病態解析や細胞治療へ向けた基盤研究が進行中である。

3. 間葉系細胞由来組織からの新規ホルモンの探索

脂肪組織・脂肪細胞からの組織抽出画分作成法の確立に成功した。脂肪組織・脂肪細胞からの画分を用いて新規生理活性物質の探索を行っている。

5. 今後の計画

本研究は間葉系由来の心血管細胞や軟骨細胞から分泌される NP および脂肪細胞から分泌されるレプチンのトランスレーショナルリサーチであり、特に治療法の確立されていない難病疾患として軟骨無形成症に対する CNP 治療および脂肪萎縮症に対するレプチンの補充療法の実現を最終目標とする。既に作製した conditional KO マウスや遺伝子改変ラットなどの解析により、これらホルモンの分子基盤、生理学的意義や慢性作用を解明し、また既に作製した疾患特異的 iPS 細胞により疾患の成因解明と細胞治療法開発を研究し、トランスレーショナルリサーチを支援する。更に稀少難病疾患で開発した新規治療法を近縁の common diseases の新規治療戦略へ展開する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

J Am Soc Nephrol, in press, 2012
J Neuroendocrinol, in press, 2012
Heart 98(2): 152-61, 2012
Diabetologia, in press, 2012
Am J Physiol Endocrinol Metab 302: E924-31, 2012
Diabetologia, in press, 2012
J Mol Cell Cardiol 50(6): 972-81, 2011
Stroke 42: 1122-8, 2011
Diabetes 9: 2265-73, 2011
Endocrinology 152(7): 2634-43, 2011
Nephrol Dial Transplant 25: 2120-4, 2010
Mol Cell Biol 30(17): 4134-48, 2010
Circ Res 106(12): 1849-60, 2010
Diabetologia 53: 1727-31, 2010
Atherosclerosis 212: 42-7, 2010
Endocrinology 151: 3633-42, 2010
Am J Physiol Endocrinol Metab 298: E930-40, 2010
Circulation 120(9): 743-52, 2009
Am J Physiol Heart Circ Physiol 296(6): H1804-10, 2009
Endocrinology 150(8): 3759-65, 2009
Mol Cell Biol 29: 6018-32, 2009
Diabetes 58: 2880-92, 2009
FEBS Lett 583: 2067-70, 2009
Arterioscler Thromb Vasc Biol 29: 1100-3, 2009
FEBS Lett 583: 1029-33, 2009
Diabetologia 52: 675-83, 2009
Neurosci Lett 30: 132-5, 2009
Endocrinology 150(7): 3138-44, 2009
2011年 紫綬褒章 2010年 武田医学賞
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~med2/index-jp.html>