

Banyu Foundation Research Grant 2011 —生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

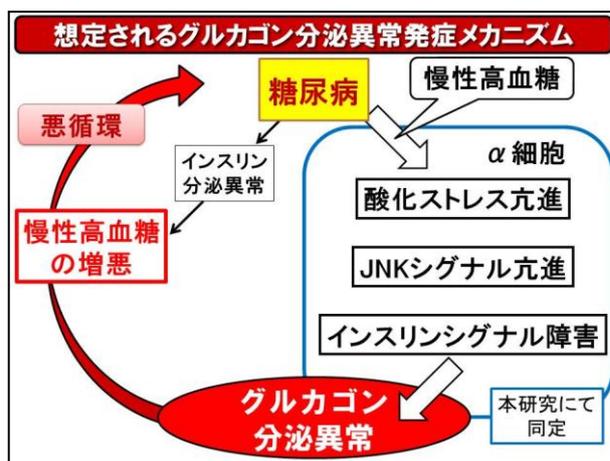
所 属	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学
氏 名	河盛 段
研究テーマ	糖尿病における膵α細胞グルカゴン分泌異常発現メカニズムの病態生理学的解析

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

本研究においては糖尿病におけるグルカゴン分泌異常の発症メカニズムについてグルカゴン分泌細胞株を用いて分子生物学的に検索し、①糖尿病を模倣する慢性の高グルコース負荷が直接グルカゴン分泌異常を引き起こすこと、②その背景分子機序として高グルコース負荷により惹起された細胞内酸化ストレスがストレスシグナル JNK の活性化を介し、グルカゴン分泌調節に重要な経路であるインスリンシグナル伝達を障害すること、③実際に JNK 阻害剤が高グルコース負荷によるグルカゴン分泌異常を阻止すること、などを見出した。本研究により、糖尿病で認められるグルカゴン分泌異常という重要な病態生理メカニズムの一端が判明し、このことは将来のグルカゴン標的療法といった新しい糖尿病治療アプローチの開発に向け、有用であると考えられた。

現代日本において急激な生活習慣の変貌に伴って爆発的に増加している糖尿病は、特有の微小血管合併症そして全身の動脈硬化などの大きな誘因となり、国民健康を大きく損なう原因として早急な対応が求められている。糖尿病においてはインスリンの分泌・作用障害がその主因となる他、インスリンと対をなすホルモンである膵α細胞からのグルカゴン分泌調節障害が認められ、その病態に大きく関わることが知られている。しかし、これまでの糖尿病研究ではインスリンに関しては精力的に研究されてきた一方、グルカゴンの病態生理に関しては未だ不明な点が多い。これまで申請者らは、生理的なグルカゴン分泌調節にこれまで報告されてきた“古典的”な調節因子(栄養素、神経系など)に加え、膵α細胞自体に内在するインスリンシグナル伝達経路が中心的な役割を担っていることを証明してきた(Kawamori D. et al. *Cell Metab* 2009, *Diabetes Obes Metab* 2011 など)。そこで本研究では、将来のグルカゴンを標的とした新たな糖尿病治療法の開発を見据え、糖尿病で認められるグルカゴン分泌異常発症機序の分子生物学的解明を試みた。

グルカゴン分泌細胞株 InR1G に対する慢性高グルコース負荷は、高グルコース刺激時のグルカゴン分泌亢進の一方、低グルコース刺激時の分泌減少という糖尿病と類似するグルカゴン分泌異常を惹起した。その背景メカニズムを検索し、慢性高グルコース負荷による活性酸素種産生の増加(酸化ストレス)、次いでストレス応答性細胞シグナル JNK シグナル亢進とインスリンシグナルの主要構成因子 Akt の抑制を認めた。実際に JNK 阻害剤 SP600125 は慢性高グルコース負荷による Akt の抑制を軽減し、さらに慢性高グルコースにより誘導されたグルカゴン分泌異常を抑制した。従って、糖尿病による慢性高血糖はα細胞において酸化ストレス誘導により JNK 活性化を介してインスリンシグナルを障害し、その結果グルカゴン分泌異常を惹起すること、そしてこれが更なる糖尿病悪化の悪循環を形成することが示唆された(図)。



## Banyu Foundation Research Grant 2011－生活習慣病領域－

## 研究成果報告書(最終) &lt;発表実績/予定一覧&gt;

所	属	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学
氏	名	河盛 段

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。</li> <li>掲載年次順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。</li> <li>国内外雑誌を問わない。</li> <li>印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。</li> <li>欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>
1	Ræder H, Vesterhus M, El Ouaamari A, Paulo JA, McAllister FE, Liew CW, Hu J, <b><u>Kawamori D</u></b> , Molven A, Gygi SP, Njølstad PR, Kahn CR, Kulkarni RN. Absence of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction in a transgenic model of carboxyl-ester lipase-MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young). <i>PLoS One</i> 8:e60229 2013 査読あり
2	El Ouaamari A, <b><u>Kawamori D</u></b> , Dirice E, Liew CW, Shadrach JL, Hu J, Katsuta H, Hollister-Lock J, Qian WJ, Wagers AJ, Kulkarni RN. Liver-derived systemic factors drive $\beta$ -cell hyperplasia in insulin resistant states. <i>Cell Rep</i> 3:401-10 2013 査読あり
3	Liew CW, Boucher J, Cheong JK, Vernochet C, Koh HJ, Mallol C, Townsend K, Langin D, <b><u>Kawamori D</u></b> , Hu J, Tseng YH, Hellerstein MK, Farmer SR, Goodyear L, Doria A, Bluher M, Hsu SIH, Kulkarni RN. Ablation of TRIP-Br2, a novel regulator of adipocyte lipolysis, thermogenesis and oxidative metabolism, prevents diet-induced obesity and insulin resistance. <i>Nat Med</i> 19:217-26 2013 査読あり
4	<b>河盛 段</b> 、金藤秀明、下村伊一郎:糖尿病発症・進展におけるグルカゴンの重要性 2.グルカゴン分泌の分子機構:Paracrine Regulation <i>糖尿病</i> 55:841-4 2012 査読あり
5	Welters H, El Ouaamari A, <b><u>Kawamori D</u></b> , Meyer J, Hu J, Smith D, Kulkarni RN. Rosiglitazone promotes PPAR $\gamma$ dependent and independent alterations in gene expression in mouse islets. <i>Endocrinology</i> 153:4593-9 2012 査読あり
6	<b><u>Kawamori D</u></b> , Kulkarni RN. Molecular mechanism underlying the intra-islet regulation of glucagon secretion. <i>"Diabetes - Damages and Treatments"</i> 2011 ISBN 978-953-307-1414-7 2011 査読あり
7	<b><u>Kawamori D</u></b> , Akiyama M, Hu J, Hambro B, Kulkarni RN. Growth factor signaling in the regulation of $\alpha$ -cell fate. <i>Diabetes Obes Metab</i> 13(S1):21-30 2011 査読あり

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>・ 国内外を問わない。</li> <li>・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul>		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2013年5月18日	The 56th Annual Meeting of the Japan Diabetes Society: <b>Kawamori D</b> : Symposium "Glucagon Renaissance"; Novel insights into the regulation of glucagon secretion and its pathophysiological implication.
2	2013年5月17日	第56回日本糖尿病学会年次学術集会: <b>河盛 段</b> 、相田絵理、久保典代、松岡孝昭、金藤秀明、下村伊一郎: 慢性高グルコースは $\alpha$ 細胞においてインスリンシグナル及びグルカゴン分泌を直接障害する。
3	2012年10月20日	第13回日本内分泌学会近畿支部学術集会: 相田 絵理、 <b>河盛 段</b> 、松岡孝昭、金藤 秀明、下村 伊一郎: 糖尿病における $\alpha$ 細胞機能障害メカニズムの解析
4	2012年5月19日	第55回日本糖尿病学会年次学術集会: <b>河盛 段</b> 、相田絵理、松岡孝昭、金藤秀明、下村伊一郎: 糖尿病における $\alpha$ 細胞グルカゴン分泌異常の背景メカニズムとしてのインスリンシグナル障害
5	2011年9月21日	第84回日本生化学会大会: <b>河盛 段</b> : シンポジウム「2型糖尿病研究の最前線」 膵島内作用を介した膵 $\alpha$ 細胞グルカゴン分泌調節
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2013 投稿準備中	<b>Kawamori D</b> , Aida E, Kubo F, Matsuoka T, Kaneto H, Kulkarni RN, Shimomura I: Chronic glucose load directly induces dysregulation of glucagon secretion through impaired insulin signaling.
2		
3		
4		