

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－韓国研究交流）

1. 研究課題名：「インスリン分泌を制御する新たなエネルギー代謝調節ペプチド探索における日韓共同研究」
2. 研究期間：平成 21 年 11 月～平成 25 年 3 月
3. 支援額： 総額 14,500,000 円
4. 主な参加研究者名：

日本側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

|               | 氏名                    | 所属                           | 役職   |
|---------------|-----------------------|------------------------------|------|
| 研究代表者         | 中里 雅光                 | 宮崎大学医学部内科学講座<br>神経呼吸内分泌代謝学分野 | 教授   |
| 研究者           | 山口 秀樹                 | 宮崎大学医学部内科学講座<br>神経呼吸内分泌代謝学分野 | 講師   |
| 研究者           | 上野 浩晶                 | 宮崎大学医学部内科学講座<br>神経呼吸内分泌代謝学分野 | 助教   |
| 研究者           | 十枝内 厚次                | 宮崎大学医学部内科学講座<br>神経呼吸内分泌代謝学分野 | 講師   |
| 研究者           | 松尾 崇                  | 宮崎大学医学部内科学講座<br>神経呼吸内分泌代謝学分野 | 研究員  |
| 研究者           | Abu Saleh<br>Md. Moin | 宮崎大学医学部内科学講座<br>神経呼吸内分泌代謝学分野 | 大学院生 |
| 参加研究者 のべ 24 名 |                       |                              |      |

相手側（研究代表者を含め 6 名までを記載）

|       | 氏名             | 所属                                                                                                                      | 役職  |
|-------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 研究代表者 | KUN-HO YOON    | Division of Endocrinology<br>Seoul St. Mary's<br>hospital<br>College of Medicine<br>The Catholic University<br>of Korea | 教授  |
| 研究者   | JI-WON KIM     | Division of Endocrinology<br>Seoul St. Mary's<br>hospital<br>College of Medicine<br>The Catholic University<br>of Korea | 教授  |
| 研究者   | SEUNG-HWAN LEE | Division of Endocrinology<br>Seoul St. Mary's<br>hospital<br>College of Medicine<br>The Catholic University<br>of Korea | 准教授 |
| 研究者   | JEONG-AH SHIN  | Division of Endocrinology<br>Seoul St. Mary's<br>hospital<br>College of Medicine<br>The Catholic University<br>of Korea | 講師  |
| 研究者   | Marie Rhee     | Division of Endocrinology                                                                                               | 研究員 |

|              |                 |                                                                                                                   |     |
|--------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
|              |                 | Seoul St. Mary's hospital<br>College of Medicine<br>The Catholic University of Korea                              |     |
| 研究者          | Jae-Hyoung Park | Division of Endocrinology<br>Seoul St. Mary's hospital<br>College of Medicine<br>The Catholic University of Korea | 准教授 |
| 参加研究者 のべ 25名 |                 |                                                                                                                   |     |

## 5. 研究・交流の目的

日韓の研究チームの確固たる研究基盤を用いて、展開医療が行われている胃由来の摂食亢進ペプチドであるグレリンやインスリン分泌促進作用を有するグルカゴン様ペプチド (GLP) -1 に続く新たなエネルギー代謝調節ペプチドの探索研究を実施し、展開医療のシーズとなる消化管由来の新規生理活性ペプチドの同定を第1のゴールとする。また、東アジア地区から世界へ発信できる創薬のシーズ研究基盤の整備を第2のゴールとする。

## 6. 研究・交流の成果

### 6-1 研究の成果

インスリン分泌調節や  $\beta$  細胞容積に機能する新たなエネルギー代謝調節ペプチドを探索するため、ペプチド研究に卓越した日本の研究室と糖代謝や  $\beta$  細胞の機能解析に実績のある韓国の研究室で共同研究を実施した。NERPsはラ氏島に局在し、蛍光二重染色法にてNERPsはインスリンと多数共存していた。NERPsはグルカゴンと一部共存するも、ソマトスタチンとは共存しなかった。NERP-2は高グルコース条件下で単離ラ氏島からのインスリン分泌を用量依存性に促進し、最小活性濃度は  $10^{-7}M$ であった。NERP-2の非アミド体であるNERP-2-Gly とNERP-1はインスリン分泌促進活性を認めなかった。NERP-2のマウス腹腔内投与は、グルコース誘発性インスリン分泌を促進した。MIN6細胞株へのNERP-2添加で、細胞内カルシウムイオン濃度の上昇が高グルコース条件下で認めた (BBRC, 428:512-517, 2012)。NERP-2はインスリン分泌を制御する新たな生理活性ペプチドであることを明らかにした。

### 6-2 人的交流の成果

本事業をきっかけに、日韓それぞれの国内シンポジウムで研究主任者が講演し、日韓双方で学術交流する活躍の場が得られた。本研究事業の目的の1つである日韓の若手基礎医学研究者の育成に関して、5回にわたる日韓それぞれの大学での研究発表会および会終了後の交流会を行った。研究交流、および人的な交流を通して、国際的に活躍する若手研究者のモチベーションが向上し、共同研究に対する意欲的な姿勢が認められた。日韓の若手研究者が英語でプレゼンテーションや討論を行い、世界で活躍できる次世代の基礎医学研究者を育てる場が提供できた。

7. 主な論文発表・特許等（5件以内）

相手側との共著論文については、その旨を備考欄にご記載ください。

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |      |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 論文<br>or<br>特許 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年</li> <li>・特許の場合： 知的財産権の種類、発明等の名称、出願国、出願日、出願番号、出願人、発明者等</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                         | 特記事項 |
| 論文             | <p><u>Moin AS, Yamaguchi H, Rhee M, Kim JW, Toshinai K, Waise TM, Naznin F, Matsuo T, Sasaki K, Minamino N, Yoon KH, Nakazato M.</u>: Neuroendocrine regulatory peptide-2 stimulates glucose-induced insulin secretion in vivo and in vitro. <i>Biochem Biophys Res Commun</i>, 428: 512-517 (2012)</p>                                                            | 共同執筆 |
| 論文             | <p>Matsuo T, <u>Yamaguchi H</u>, Kageyama H, Sasaki K, Shioda S, Minamino N, <u>Nakazato M.</u>: Localization of neuroendocrine regulatory peptide-1 and-2 in human tissues. <i>Regul Pept</i>, 163: 43-48 (2010)</p>                                                                                                                                              |      |
| 論文             | <p>Mishiro-Sato E, Sasaki K, Matsuo T, Kageyama H, <u>Yamaguchi H</u>, Date Y, Matsubara M, Ishizu T, Kumagaye K, Satomi Y, Takao T, Shioda S, <u>Nakazato M</u>, and Minamino N.: Distribution of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2, and proteolytic processing of their precursor VGF protein in the rat. <i>J Neurochem</i>, 114: 1097-1106 (2010)</p> |      |
| 論文             | <p>Toshinai K, <u>Yamaguchi H</u>, Kageyama H, Matsuo T, Koshinaka K, Sasaki K, Shioda S, Minamino N, and <u>Nakazato M.</u>: Neuroendocrine regulatory peptide-2 regulates feeding behavior via the orexin system in the hypothalamus. <i>Am J Physiol Endocrinol Metab</i>, 299: E394-401 (2010)</p>                                                             |      |
| 論文             | <p>Ogawa N, Ito M, <u>Yamaguchi H</u>, Shiuchi T, Okamoto S, Wakitani K, Minokoshi Y, <u>Nakazato M.</u>: Intestinal fatty acid infusion modulates food preference as well as calorie intake via the vagal nerve and midbrain-hypothalamic neural pathways in rats. <i>Metabolism</i>, 61: 1312-1320 (2012)</p>                                                    |      |