

戦略的国際科学技術協力推進事業（日本－デンマーク研究交流）

1. 研究課題名：「糖尿病の病因および病態生理における膵β細胞の役割」
2. 研究期間：平成22年10月～平成26年3月
3. 支援額：総額 15,000,000 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	清野 進	神戸大学大学院医学研究科	特命教授
研究者	寺内 康夫	横浜市立大学大学院医学研究科	教授
研究者	今井 淳太	東北大学大学院医学系研究科	講師
研究者	木戸 良明	神戸大学大学院保健学研究科	教授
研究者	白川 純	横浜市立大学大学院医学研究科	助教
研究者	横井 伯英	神戸大学大学院医学研究科	特命准教授
参加研究者 のべ 9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	Jens Høiriis Nielsen	コペンハーゲン大学	教授
研究者	Nils Billestrup	コペンハーゲン大学	教授
研究者	Ying C. Lee	コペンハーゲン大学	准教授
研究者	Louise W. Gaarn	コペンハーゲン大学	ポスドク
参加研究者 のべ 4名			

5. 研究・交流の目的

膵臓のβ細胞から分泌されるインスリンは血糖を低下させる唯一のホルモンである。本研究交流は、正常および糖尿病状態における膵β細胞の増殖・再生の分子メカニズムやインスリン分泌における細胞内シグナル伝達の分子メカニズムを明らかにすることにより、糖尿病の病因ならびに病態生理における膵β細胞の役割を解明することを目的とする。具体的には、「膵β細胞の増殖・再生における分子メカニズムの解明」と「インスリン分泌および膵β細胞の増殖における細胞内シグナル伝達の分子メカニズムの解明」の2課題について日本とデンマークの研究チームが協力して研究を遂行する。両国の研究チームが連携して取り組むことで、糖尿病の理解が分子レベルまで深まり、抗糖尿病薬の開発につながる魅力的な成果を得ることが期待される。

6. 研究・交流の成果

6-1 研究の成果

- ・膵β細胞の cAMP センサー分子 Epac2 と糖尿病治療薬スルホニル尿素薬の結合部位ならびにその制御メカニズムを解明したことは、Epac2 を標的とする新たなインスリン分泌促進薬開発への基盤となるものである。

- ・肥満や高脂肪食によるインスリン抵抗性を引き起こすアディポカインとしてプログラニューリンを同定したことは、肥満やインスリン抵抗性の新規バイオマーカーとしてのプログラニューリンの有用性を示唆するだけでなく、プログラニューリン中和抗体による肥満やインスリン抵抗性の治療法の開発への道を開くものである。

#### 6-2 人的交流の成果

- ・研究期間内に、日本側研究チームの研究者1名が2週間に渡り相手側研究チームリーダーの研究室を訪問し、共同研究ならびに意見交換を行った。逆に、相手側研究チームの研究者1名が3ヵ月間に渡り日本側チームリーダーの研究室に滞在し、共同研究ならびに意見交換を行った。当該研究者は自国側チームの研究手法や考え方を提供するとともに相手側チームの研究手法や考え方を学び研究領域の幅を広げることができた。
- ・研究開始当初に日本でキックオフワークショップを開催し、お互いの研究内容や研究手法を直接議論することで、以後の研究交流の促進が図られた。また、研究開始1年後にはデンマークで第2回ワークショップを開催し、お互いの研究進捗状況や研究手法について直接議論した。さらに、本研究交流課題を基盤としてデンマークを中心とするヨーロッパ諸国の研究者との交流が図られ、その集大成として世界中の膵β細胞研究者が一堂に会して議論する場として日本で国際ワークショップを開催するに至った。

#### 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 or 特許	・論文の場合： 著者名、タイトル、掲載誌名、巻、号、ページ、発行年 ・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	備考
論文	Matsubara T, Mita A, Minami K, Hosooka T, Kitazawa S, Takahashi K, Tamori Y, Yokoi N, Watanabe M, Matsuo E, Nishimura O, Seino S. PGRN is a key adipokine mediating high-fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. <i>Cell Metab.</i> 15:38-50, 2012	分野トップレベル雑誌への掲載
論文	Tsukita S, Yamada T, Uno K, Takahashi K, Kaneko K, Ishigaki Y, Imai J, Hasegawa Y, Sawada S, Ishihara H, Oka Y, Katagiri H. Hepatic glucokinase modulates obesity predisposition by regulating BAT thermogenesis via neural signals. <i>Cell Metab</i> 16:825-832, 2012	分野トップレベル雑誌への掲載
論文	Asahara S, Shibutani Y, Teruyama K, Inoue H, Kawada Y, Etoh H, Matsuda T, Kimura-Koyanagi M, Hashimoto N, Sakahara M, Fujimoto W, Takahashi H, Ueda S, Hosooka T, Satoh T, Inoue H, Matsumoto M, Aiba A, Kasuga M, Kido Y. Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1 (Rac1) regulates glucose-stimulated insulin secretion via modulation of F-actin. <i>Diabetologia</i> 56:1088-1097, 2013	分野トップレベル雑誌への掲載
論文	Shirakawa J, Togashi Y, Sakamoto E, Kaji M, Tajima K, Orime K, Inoue H, Kubota N, Kadowaki T, Terauchi Y. Glucokinase activation ameliorates ER stress-induced apoptosis in pancreatic $\beta$ -cells. <i>Diabetes</i> 62: 3448-58, 2013	分野トップレベル雑誌への掲載
特許	名称：膵β細胞増殖促進剤、血中インスリン濃度上昇剤、血糖値低下剤・糖尿病治療・予防薬 出願国：日本、発明者：片桐 秀樹、岡 芳知、今井 淳太 権利者：同上 特許番号：5354866 取得年月日：2013年9月6日	