



# 日本糖尿病・肥満動物学会 NEWS LETTER

Vol.24 No.2 December 2020

- 1) 号頭言 (四方賢一先生) ..... 1  
 2) 若手研究奨励賞受賞者 研究経過報告  
     No.1 「肝臓特異的Irs2欠損マウスはインスリン抵抗性、耐糖能異常を呈する」(窪田直人先生) ..... 2  
 3) 日本糖尿病・肥満動物学会会則／賛助会員名簿 ..... 3・4

## 号頭言

### 「糖尿病性腎症と私」

四方 賢一

岡山大学病院新医療研究開発センター

この度は号頭言を書く機会を頂き感謝申し上げます。

私は、昭和60年に岡山大学医学部を卒業し第3内科に入局しました。瀬戸内海の病院で内科医として2年間研修した後、帰局後は大学院生として、太田善介教授と槇野博史先生のご指導の下で腎臓病の研究を始めました。大学院を修了して助手に採用して頂いてからは、糖尿病性腎症の研究を続ける一方で、糖尿病外来や入院での糖尿病診療を担当するようになりました。多くの糖尿病患者さんを診療しながら、腎症の患者さんが透析療法に進行するのを止めることが出来ない自分に歯がゆい思いをしていました。当時は、腎症の研究はあまり盛んとは言えず、学会の小さな会場でいつも同じメンバーで議論していたような気がしますが、お陰で新参者の私にも先輩の先生方から親切に教えて頂くことが出来ました。また、毎年日本糖尿病・肥満動物学会に参加して、ハイレベルな研究成果を見せて頂くことも、私にとって良い勉強になっています。

その後、1997年からボストンのジョスリン糖尿病センターに留学する機会を頂きました。当時、医局長をしていた私にとっては、一日の全ての時間を研究に使うことが出来る環境は夢のようでした。留学先の服部正和先生の研究室では、NODマウスを使って1型糖尿病の発症遺伝子に関する研究をしていましたが、私はNODマウスと野生型のマウスを交配したマウスを使って腎症の発症遺伝子を連鎖解析法で探す研究を担当しました。服部先生のラボには常に2000匹を超えるマウスが飼育されていて、毎週ポストドクが集まってケージ交換や交配を行っていました。ここでマウスの交配、記録、臓器の採取法、DNAタイピングなど、動物実験の基本的な手技や知識を学べたこと

は、私にとって貴重な体験でした。

この頃、腎症の成因として、ポリオール代謝の亢進、PKCの活性化、AGEの形成、レニン-アンジオテンシン系の亢進に伴う糸球体血行動態異常、酸化ストレスなど、多彩なメカニズムが提唱され、これらを標的とした治療薬の開発が行われていました。このような中で、私は、どこから手を付けてよいかわからなかったので、糸球体腎炎の研究で経験した炎症に着目して腎生検組織を改めて見てみることにしました。腎症の腎組織にマクロファージの浸潤が見られることは既に報告がありましたが、私たちの検討によって炎症に関わる接着分子であるICAM-1やセレクチンの発現も亢進していることがわかりました。

その頃、ICAM-1などのリンパ球ホーミングに関わる接着分子の研究が進み、炎症組織に白血球が浸潤するメカニズムが次第に明らかになっていました。そこで、当時この領域の最先端の研究者であった東京都臨床医学総合研究所の宮坂昌之先生(後に大阪大学教授)の元を尋ねてご指導をお願いしたところ、快諾して頂きました。宮坂先生から頂いたモノクローナル抗体で糖尿病ラットの腎組織を免疫染色してみると、予想通り、糸球体や間質にICAM-1の発現が亢進していることがわかりました。しかしながら、これだけでは炎症が腎症の成因に関わっているとは言えません。腎臓でのICAM-1の働きを抑える方法はないかと考えた結果、ICAM-1ノックアウトマウスを使うことにしました。ICAM-1 KOマウスを入手して大学院生の人達と一緒に繁殖させ、streptozotocinを投与して糖尿病を発症させて腎症の程度を比較してみると、ICAM-1 KOマウスでは、腎臓での炎症が抑えられ、アルブミン尿

が少なく、組織障害の程度も軽いことがわかりました。その後、海外のグループによって、ICAM-1 KOマウスとdb/dbマウスを交配してICAM-1欠損2型糖尿病マウスを作ると、炎症と腎障害が軽くなることも報告されました。動脈硬化の成因に炎症が関わることは既に明らかになっていましたので、糖尿病の大血管障害と細小血管障害に共通して炎症が関与していることがわかったのです。その後、このマウスを使ってDNAマイクロアレイやタンパクアレイを行うことにより、さらにこの炎症に関わる分子群を明らかにすることが出来ました。一方で、大学院生の人達と共に、抗炎症作用を持つ様々な薬剤を糖尿病モデル動物に投与して、その効果を試す実験も行いました。その中で、GLP-1受容体作動薬が抗炎症作用を介して糖尿病ラットの

の腎障害を抑制することがわかったのですが、その後少し経って、大規模臨床試験でGLP-1受容体作動薬が腎イベントを抑制することが発表され、大変嬉しく思いました。

今、日本では年間に約1万6千人の糖尿病患者さんが透析に導入されており、糖尿病性腎症の克服が喫緊の課題となっています。残念ながら、RAS阻害薬に次ぐ腎症治療薬は未だ開発されていませんが、最近になって、SGLT2阻害薬とGLP-1受容体作動薬が腎症に有効である可能性が明らかになり、腎症の克服に向けて、光が見えてきたように思います。今後も、動物実験による基礎的研究の成果が実を結び、新しい治療薬が開発されることによって、末期腎不全に至る糖尿病患者さんが一人でも減ることを願っています。

## 若手研究奨励賞受賞者 研究経過報告

### 肝臓特異的Irs2欠損マウスはインスリン抵抗性、耐糖能異常を呈する

窪田 直人

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科

この度は「若手研究奨励賞受賞者 研究経過報告」におきまして執筆の機会を賜りまして誠にありがとうございます。未熟な研究者として実験三昧の日々の中、学会で発表しそれが評価されることはこの上ない喜びであり motivation となっております。私が本若手研究奨励賞を受賞させていただきましたのは第22回年次学術集会在開催された平成20年(2008年)2月、肝臓特異的なIRS-1、IRS-2欠損マウスを作成しその生理的役割を検討している最中のことでした。研究の方向性が間違っていなかったことを確信し研究を進めました結果、同年本研究内容をCell Metabolism誌に報告することができました。

その後、これらのマウスに高脂肪食を負荷し肥満・インスリン抵抗性における肝臓のIRS-1/IRS-2の病態生理的な役割を解明しようと研究を進めました。肥満・2型糖尿病では、しばしば高血糖と脂肪肝の合併が認められますが、これはインスリン作用の面からみますと、糖産生抑制は障害されているものの脂肪合成に関してはむしろ亢進しているという一見相反する病態です。この現象は糖代謝においてのみインスリン抵抗性(糖産生の抑制障害)を呈していることから、「選択的インスリン抵抗性」と言われておりましたが、その分子機構は十分に解明されておりました。

肝臓特異的IRS-1欠損マウス、肝臓特異的IRS-2欠損

マウス、肝臓特異的IRS-1/IRS-2ダブル欠損マウスの解析から「選択的インスリン抵抗性」には高インスリン血症、IRS-1の発現、IRS-2の発現低下の3つが重要な役割を果たしていることはわかりましたが、メカニズムの解析にはさらに時間を要しました。我々は肝臓のmetabolic zonationに着目し、高脂肪食負荷に伴ってIRS-2の発現が低下しても、IRS-1の発現が多い中心静脈領域では高インスリン血症も相まってインスリンシグナルはむしろ亢進し、そのために(中心静脈領域で盛んな)脂肪合成は促進されること、一方で糖新生を担う門脈領域ではIRS-1の発現が少ないためにIRS-2の発現低下を十分に代償することができず、インスリンシグナルが障害され、糖新生が亢進していることを見出しました。若手研究奨励賞を受賞してから約8年の月日を要しましたが、おかげさまで2016年にNature Communications誌に報告することができました。その前年2015年には第29回年次学術集会在おきまして本学会の研究賞を受賞させていただき、なかなか結果が出ない中、何よりの励みとなったことを今でもとてもよく覚えております。

これからも若手研究奨励賞を目標・励みとして、一人でも多くの糖尿病・肥満動物若手研究者が研究の醍醐味を感じつつ研究に邁進してほしいと願っております。日本糖尿病・肥満動物学会の益々のご発展を心よりお祈り申し上げます。

## 日本糖尿病・肥満動物学会 会則

### (名 称)

第1条 本会は日本糖尿病・肥満動物学会（英文では Japan Society of Experimental Diabetes and Obesity (JSEDO)）と称する。

### (目 的)

第2条 本会は糖尿病・肥満動物の研究を通じて糖尿病をはじめ肥満、脂質異常症、高血圧症、動脈硬化などに関する学理および応用の研究についての発表、知識の交換、情報等の提供、啓蒙活動を行うことにより、医学、実験動物学、栄養学、薬学等の進歩をはかり、もってわが国における学術の発展と国民の健康増進に寄与することを目的とする。

### (事 業)

第3条 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。

- (1) 学術集会等の開催
- (2) 会誌、書籍、資料等の刊行
- (3) 研究の奨励および研究業績の表彰
- (4) 国内外の関係学術団体との連絡および提携
- (5) その他、産学協議会の設置ほか当学会の目的を達成するために必要な事業

### (会 員)

第4条 本会の会員は次の通りとする。

1. 正会員 本会の目的に賛同し、規定の会費を納入した個人
2. 学生会員 本会の目的に賛同し、規定の会費を納入した学生
3. 名誉会員 本会の発展に尽し、学術上顕著な功績のあった者で、理事会が推薦し、評議員会の議を経て総会で承認された者
4. 団体会員 本会の目的に賛同し、規定の会費を納入した団体
5. 賛助会員 本会の目的、事業を賛助する法人または団体

### (入退会)

第5条 本会の会員になろうとする者は当該年度の会費を添えて所定の申込書を理事長に提出し、理事会の承認を得なければならない。ただし、名誉会員に推挙された者は入会の手続きを要せず、別に定める手続きを経、かつ本人の承諾をもって会員となるものとする。

2. 会員が退会しようとするときは、理由を付して退会届けを提出し、理事会の承認を得なければならない。

### (会 費)

第6条 本会の会費は別に定める。

2. 名誉会員は会費を納めることを要しない。
3. 会費は前納するものとする。前納した会費はいかなる理由があってもこれを返却しない。

### (資格の喪失)

第7条 会員は次の理由によって、その資格を喪失する。

- (1) 退会したとき
- (2) 禁治産若くは準禁治産の宣告を受けたとき
- (3) 死亡し、若くは失跡宣告を受け、または本会が解散したとき
- (4) 除名されたとき
- (5) 会費を3年以上滞納したとき

### (役 員)

第8条 本会には次の役員をおく。

理 事 10名以上15名以内〔うち理事長1名、副理事長1名、常務理事（庶務、会計、編集）〕

年次学術集會長 1名

監 事 2名

### (役員の選任)

第9条 理事および監事は、理事会が正会員および賛助会員（登録者）から推薦し、評議員会の承認を得た上で、総会で選任する。ただし、賛助会員からの理事数は正会員からの理事数の3分の1を超えないものとする。

2. 理事は互選で理事長および副理事長、常務理事を定める。
3. 理事および監事は、兼務することができない。
4. 年次学術集會長は理事会が正会員の中から推薦し、評議員会の審議を経て、総会で選任する。理事は年次学術集會長を兼務することができる。
5. 監事は理事会において正会員の中から推薦し、評議員会の審議を経て、総会で選任する。

### (役員職務)

第10条 理事長は本会の業務を総理し、本会を代表する。

2. 副理事長は理事長を補佐し、理事長に事故があるとき、または理事長が欠けたときは職務を代行する。
3. 理事は理事会を組織し、この規則に定めるもののほか、常務理事会からの提案事項その他を審議する。
4. 常務理事は理事長および副理事長とともに常務理事会を組織し、本会の実務にあたる。
5. 年次学術集會長は年次学術集会の会長を務める。必用に応じて常務理事会および理事会に出席して意見を述べるができる。
6. 監事は本会の業務および財産状況を監査し、これを理事会および総会に報告する。

### (役員任期)

第11条 役員任期は2年とし、就任の時点で満65歳を超えないものとする。なお、再任を妨げない。ただし、年次学術集會長の任期は1年とし、再任は認めない。

2. 補欠または増員によって選出された役員任期は、前任者または現任者の残任期間とする。
3. 役員はその任期終了でも後任者が就任するまでは、その職務を行う。

(評議員の選任)

- 第12条 本会には評議員をおく。
2. 評議員は正会員の中から理事会が推薦し、総会の承認を得て、理事長が任命する。
  3. 評議員の任期は2年とし、就任の時点で満65歳を超えないものとする。なお、再任を妨げない。
  4. 評議員は評議員会を組織して本会則に定める事項を行うほか、理事会の諮問があった事項、その他必要と認める事項について助言する。

(会 議)

- 第13条 定期総会は毎年1回開く。ただし、理事会が必要と認めるとき、または正会員の5分の1以上の要請があったときは、臨時総会を開くことができる。
2. 総会は会員の5分の1以上（委任状を含む）の出席をもって成立する。
  3. 総会の議決は出席者（委任状を含む）の過半数をもって決する。

- 第14条 理事会は理事長が招集し、毎年1回以上開催する。理事長が必要と認めるとき、または理事の3分の1以上から理事会招集の要請があったときは、理事長は20日以内に招集しなければならない。
2. 理事会の議長は理事長とする。
  3. 理事会は理事現在数の3分の2以上出席しなければ会議を開き、審議することができない。
  4. 理事会の議事は出席理事の過半数をもって決し、可否同数の時は議長の決するところによる。

- 第15条 常務理事会は理事長が招集し、毎年3回以上開催する。理事長が必要と認めるとき、または常務理事の3分の1以上から常務理事会招集の要請があったときは、理事長は速やかに招集しなければならない。
2. 常務理事は庶務、会計、編集等の役割分担を行い、実務を行う。

- 第16条 評議員会は毎年1回理事長が招集する。
2. 評議員会の成立および議決等は理事会に準じて行う。

- 第17条 本会に産学協議会をおく。
2. 産学協議会は本学会と産業界を取り巻く問題に

ついて意見を交換し、本会の目的を達成するための研究奨励および事業等について提言する。

3. 産学協議会は理事長、副理事長、常務理事および賛助会員から選出された若干名のものによって構成する。
4. 産学協議会は理事長が招集し、毎年1回以上開催する。理事長が必要と認めるとき、または産学協議会委員の3分の1以上から産学協議会招集の要請があったときは、理事長は速やかに招集しなければならない。

(会 計)

- 第18条 本会の運営は会費その他の収入をもって充てる。
2. 本会に対する寄付金は理事会の決議を経て受理する。
  3. 本会の会計および事業年度は毎年1月1日に始まり、12月31日に終わる。

(会則の変更)

- 第19条 本会則を変更するときは、理事会の議を経て、総会の承認を得るものとする。

(事務局)

- 第20条 本会の事務局は、株式会社創新社内に置く。

(付 則)

1. 本会則は平成19年2月10日より施行する。  
平成20年2月9日 改定（第12条3項変更）  
平成21年2月14日 同（第2条変更）  
平成25年2月23日 同（第7条変更）  
平成27年2月14日 同（第9条変更）
2. 本会の会費は次の通りとする。  
正会員 5,000円  
学生会員 1,500円  
団体会員 10,000円  
賛助会員 1口 50,000円
3. 現在の幹事11名は、全員日本糖尿病・肥満動物学会の理事とする。
4. 本会は、会則を新たにして、これまでの日本糖尿病動物研究会を日本糖尿病・肥満動物学会として継続するもので、平成19年2月10日現在の日本糖尿病動物研究会のすべての財産を受け継ぐものとする。

賛 助 会 員 (2020年12月現在)

アステラス製薬株式会社、EPトレーディング株式会社、小野薬品工業株式会社、株式会社三和化学研究所、田辺三菱製薬株式会社、日本エスエルシー株式会社、日本クレア株式会社、日本チャールス・リバー株式会社、富士フイルムワコーシバヤギ株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、株式会社森永生化学研究所

日本糖尿病・肥満動物学会

Vol.24 No.2 December 2020

発 行 日：2020年12月15日  
 発 行 人：日本糖尿病・肥満動物学会理事長 寺内 康夫  
 編 集 人：森 豊（東京慈恵会医科大学附属第三病院 糖尿病・代謝・内分泌内科）  
 編集及び学会事務局：〒105-0003 東京都港区西新橋2-8-11(株)創新社内 TEL 03-5521-2881/FAX 03-5521-2883  
 URL <http://jsedo.jp/> E-mail [info@jsedo.jp](mailto:info@jsedo.jp)  
 会員専用ページ ID:jsedo PW:member