

Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

研究成果最終報告書<概要>

施設・所属: 神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学 氏名 細岡哲也

1. 概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は1ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

<研究目的>

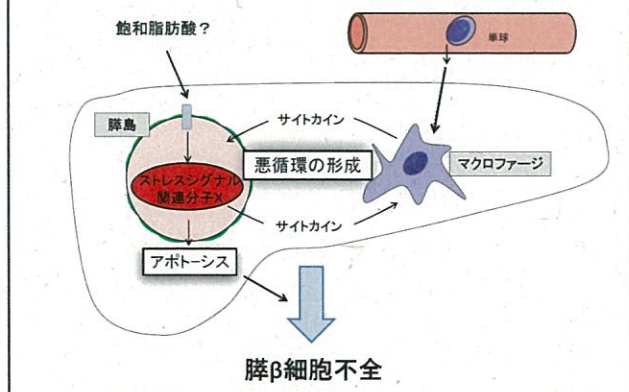
膵β細胞不全に伴うインスリン分泌不全は、2型糖尿病の病態基盤として重要であるが、その分子機構については依然として不明な点が多い。近年、2型糖尿病患者やモデル動物において、脂肪組織や肝臓のみならず、膵島においてもマクロファージ浸潤や炎症性サイトカイン・ケモカインの発現増加といった慢性炎症の存在が報告され注目を集めている。本研究は、2型糖尿病の膵β細胞不全における慢性炎症の分子機構とその役割を解明することを目的とした。

<研究手法および成果>

2型糖尿病モデルマウスである db/db マウスの膵島を用いてマイクロアレイを行い、発現量の変化する遺伝子の網羅的解析を行った。その結果、ストレスシグナル関連分子Xの発現が著増することを見出した。血中飽和脂肪酸の増加は、2型糖尿病の病態形成に重要であるが、培養β細胞株 MIN6 を用いた in vitro 実験において、飽和脂肪酸であるパルミチン酸はストレスシグナル関連分子Xの活性化を誘導した。代表者は、膵β細胞不全におけるX経路活性化の役割を解析するために、Rat insulin promoter の制御下にストレスシグナル関連分子Xの上流キナーゼの活性型変異体を発現するトランスジェニックマウス(Rip-X経路活性化 トランスジェニックマウス)を作製した。本トランスジェニックマウスは、対照マウスと比べ、随時血糖値の有意な増加と血中インスリンレベルの低下を認めた。経口糖負荷試験において、Rip-X経路活性化 トランスジェニックマウスは、グルコース応答性インスリン反応が低下することにより、著明な耐糖能異常を示した。このマウスの膵β細胞量は、対照マウスの約 40%に減少していた。さらに興味深いことに、本トランスジェニックマウスの膵島においては、MCP-1 や TNF α 、IL1 β などの炎症性サイトカインやケモカインの発現量が増加し、マクロファージ浸潤が認められた。次に、膵β細胞不全に対するX経路の遮断効果を検討するため、ストレスシグナル関連分子Xのドミナントネガティブ変異体を膵β細胞特異的に発現することにより、膵β細胞特異的X経路遮断マウスを作製した。現在、このマウスを用いて、X経路の遮断が膵島の慢性炎症を改善し、膵β細胞不全に対し保護的に作用するかどうか解析を進めている。

以上の解析により、膵β細胞におけるストレスシグナル関連分子Xの持続的活性化は、炎症性サイトカインやケモカインの発現増加と膵島へのマクロファージ浸潤を誘導し、慢性炎症を惹起することが示された。そして、膵島に浸潤したマクロファージは膵β細胞との間に悪循環を形成し、膵島における炎症を慢性化させ、インスリン分泌低下や膵β細胞量の減少に関与するものと考えられた(図)。本研究により、膵β細胞不全に繋がる膵島慢性炎症の分子機構の一端が解明され、ストレスシグナル関連分子Xの治療標的としての可能性が示された。

図. 膵β細胞不全における慢性炎症の役割と分子機構(仮説)



**Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—
研究成果最終報告書<発表実績/予定一覧>**

施設・所属: 神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学 氏名 細岡哲也

	発表時期	発表学会または論文掲載/投稿誌
1	2012年12月	第35回日本分子生物学会年会(予定)
2	2013年4月	第86回日本内分泌学会年次学術集会(予定)
3	2013年5月	第56回日本糖尿病学会年次学術集会(予定)
4		
5		
6		