

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	横浜市立大学大学院 医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学
氏 名	白川 純
研究テーマ	糖代謝を介した膵β細胞小胞体ストレス誘導性アポトーシスの制御機構解明

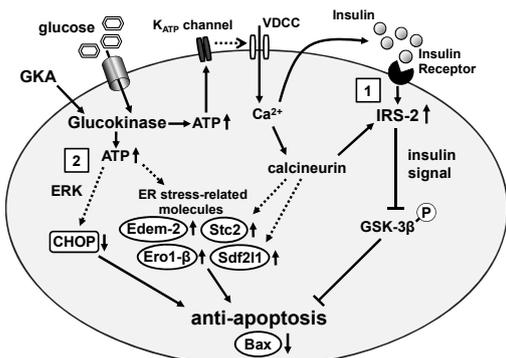
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

タンパク質の翻訳後、正常な高次構造に折り畳まれなかったタンパク質 (unfold protein) が小胞体に蓄積することによる細胞障害機構を小胞体ストレスという。小胞体ストレスにより膵β細胞のアポトーシスが生じ膵β細胞量が低下することが2型糖尿病の発症および進展の原因の一つとして注目されている。報告者はこれまで、膵β細胞においてグルコキナーゼを介した糖代謝やグルコキナーゼ活性化薬 (GKA) が、膵β細胞の増殖・生存に関与していることを報告してきたが、グルコキナーゼの小胞体ストレスへの関与は不明である。そこで、小胞体ストレスを制御することにより膵β細胞のアポトーシスを抑制し、膵β細胞量の低下を防ぐという観点から、膵β細胞における糖代謝の制御による新たな糖尿病の治療法の開発を試みた。

小胞体ストレス存在下の単離膵島において、グルコキナーゼ活性化薬 (GKA) は CHOP、Bax の発現を低下させ、小胞体ストレスを制御しアポトーシスを抑制することを見出した。さらに、小胞体ストレス誘導性膵β細胞障害モデルである Akita マウスに GKA 投与したところ、糖尿病発症は抑制され、膵β細胞量も増加し、さらに膵β細胞のアポトーシスも有意に改善した。また、膵β細胞においてグルコキナーゼを欠損した Akita マウス、および IRS-2 を欠損した Akita マウスを作成し解析したところ、Akita マウスと比較して膵β細胞のアポトーシスが亢進しており、個体レベルにおいてもグルコキナーゼや IRS-2 が小胞体ストレス誘導性アポトーシスの抑制に重要であることを明らかにした。

グルコキナーゼの標的分子を同定するために、遺伝子発現マイクロアレイにて、GKA により膵β細胞において有意に発現変化する遺伝子群を同定した。これらの中で、インスリンシグナル、細胞増殖、インスリン分泌制御に関わる分子群とともに、小胞体ストレスに関連する分子群がグルコキナーゼにより制御されているおり、これらは IRS-2 に非依存的事であることも明らかにした。

これらの解析を通じてグルコキナーゼの活性化は、インスリンシグナルの増強を介した GSK-3β の活性抑制と、MAP キナーゼの ERK を介した小胞体ストレス関連分子群の発現制御との複数の異なる経路を介して膵β細胞アポトーシスを抑制し膵β細胞量を保護することを見いだした (下図)。以上のことより、小胞体ストレス誘導性の膵β細胞アポトーシスによる糖尿病発症・進展に対して膵β細胞におけるグルコキナーゼを介した糖代謝の活性化が治療法となる可能性が示唆された。



図：糖代謝促進による小胞体ストレス制御モデル  
膵β細胞においてグルコキナーゼ活性化による糖代謝の促進は、IRS-2 の発現上昇を介したインスリンシグナルの増強による GSK-3β の抑制と、IRS-2 非依存的経路を介した小胞体ストレス関連分子群の発現制御との、2つの異なる経路を介して、小胞体ストレスに対して抗アポトーシス作用を示すことが示唆された。  
(Shirakawa J et al. *Diabetes* 62:3448-58, 2013.より引用)

## Banyu Foundation Research Grant 2012—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	横浜市立大学大学院 医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学
氏 名	白川 純

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	<b>Shirakawa J</b> , Okuyama T, Yoshida E, Shimizu M, Horigome Y, Tuno T, Hayasaka M, Abe S, Fuse M, Togashi Y, Terauchi Y.: Effects of the antitumor drug OSI-906, a dual inhibitor of IGF-1 receptor and insulin receptor, on the glycemic control, $\beta$ cell functions, and $\beta$ cell proliferation in male mice. <i>Endocrinology</i> , in press 2014. (査読有)
2	Togashi Y, <b>Shirakawa J</b> , Orime K, Kaji M, Sakamoto E, Tajima K, Inoue H, Nakamura A, Tochino Y, Goshima Y, Shimomura I, Terauchi Y.: $\beta$ cell proliferation after a partial pancreatectomy is independent of IRS-2 in mice. <i>Endocrinology</i> , in press 2014. (査読有)
3	<b>Shirakawa J</b> , Terauchi Y.: Selective and sequential loss of transcriptional factors: a hallmark of $\beta$ cell failure in type 2 diabetes? <i>J Diabetes Invest.</i> in press 2014. (査読有)
4	<b>Shirakawa J</b> , 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(10):3448-58, 2013. (査読有)
5	Orime K, <b>Shirakawa J</b> , Togashi Y, Tajima K, Inoue H, Ito Y, Sato K, Nakamura A, Aoki K, Goshima Y, Terauchi Y.: Trefoil factor 2 promotes cell proliferation in pancreatic $\beta$ cells through CXCR-4-mediated ERK1/2 phosphorylation. <i>Endocrinology</i> , 154(1):54-64. 2013. (査読有)
6	Tajima K, <b>Shirakawa J</b> , Togashi Y, Inoue H, Sato K, Orime K, Ito Y, Kaji M, Nakamura A, Aoki K, Goshima Y, Atsumi T, Terauchi Y.: AMPK is involved in the regulation of incretin receptors expression in pancreatic islets under a low glucose concentration. <i>Plos One</i> , ;8(5):e64633, 2013. (査読有)
7	Tajima K, Nakamura A, <b>Shirakawa J</b> , Togashi Y, Orime K, Sato K, Inoue H, Kaji M, Sakamoto E, Ito Y, Aoki K, Nagashima Y, Atsumi T, Terauchi Y.: Metformin prevents liver tumorigenesis induced by high-fat diet in C57Bl/6 mice. <i>Am J Physiol Endocrinol Metab.</i> ;305(8):E987-98, 2013. (査読有)
8	<b>Shirakawa J</b> , Tanami R, Togashi Y, Tajima K, Orime K, Kubota N, Kadowaki T, Goshima Y, Terauchi Y.: Effects of liraglutide on $\beta$ cell-specific glucokinase-deficient neonatal mice. <i>Endocrinology</i> . 153(7):3066-75. 2012. (査読有)
9	<b>Shirakawa J</b> , Togashi Y, Tajima K, Orime K, Kikuchi K, Miyazaki T, Sato K, Kimura M, Goshima Y, Terauchi Y.: Plasminogen activator inhibitor-1 is associated with renal dysfunction independent of BMI and serum lipid levels in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 97(1):e7-e10. 2012. (査読有)
10	Nakamura A, Togashi Y, Orime K, Sato K, <b>Shirakawa J</b> , Ohsugi M, Kubota N, Kadowaki T, Terauchi Y.: Control of beta cell function and proliferation in mice stimulated by small-molecule glucokinase activator under various conditions. <i>Diabetologia</i> . 55(6):1745-54. 2012. (査読有)
11	Sato K, Nakamura A, <b>Shirakawa J</b> , Muraoka T, Togashi Y, Shinoda K, Orime K, Kubota N, Kadowaki T, Terauchi Y.: Impact of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin on glucose tolerance, beta cell function and mass in insulin receptor substrate-2-knockout mice fed a high-fat diet. <i>Endocrinology</i> . 153(3):1093-102. 2012. (査読有)

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	2014年2月	第28回 日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(宮崎) <b>白川純</b> 、寺内康夫 シンポジウム1 膵β細胞障害と再生 増殖およびアポトーシスの制御による膵β細胞量の調節機構
2	2013年6月	73 <sup>rd</sup> American Diabetes Association (ADA) meeting 2013 (Chicago, IL). <b>Jun Shirakawa</b> , Kazuki Orime, Yu Togashi, hideaki Inoue, Yasuo Terauchi: Characterization of target genes of glucokinase activator (GKA) in pancreatic islets.
3	2013年5月	第56回 日本糖尿病学会年次学術集会(熊本) <b>白川純</b> 、井上英明、田島一樹、富樫優、寺内康夫 シンポジウム 膵β細胞研究の進化と展望 増殖およびアポトーシスの制御による膵β細胞量の調節機構
4	2013年6月	第56回 日本糖尿病学会年次学術集会(熊本) <b>Jun Shirakawa</b> , Yu Togashi, Kazuki Orime, Kazuki Tajima, and Yasuo Terauchi The roles of glucokinase activation and IRS-2 in ER stress-induced apoptosis in pancreatic β cells.
5	2013年4月	Beta cell workshop 2013 (京都) <b>Jun Shirakawa</b> and Yasuo Terauchi Glucokinase activation ameliorates ER stress-induced apoptosis in pancreatic β cells.
6	2013年2月	第27回 日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会(東京) <b>白川純</b> 、折目和基、富樫優、井上英明、田島一樹、寺内康夫 グルコキナーゼ活性化薬による膵β細胞小胞体ストレス誘導性アポトーシスの制御機構
7	2012年6月	72 <sup>nd</sup> American Diabetes Association (ADA) meeting 2013 (Philadelphia, PA). <b>Jun Shirakawa</b> , Yasuo Terauchi Glucokinase Activator Ameliorates β cell ER Stress and Apoptosis by both IRS-2-dependent and -Independent Pathways.
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		