

研究助成 2015—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

| | |
|-------|--------------------------------|
| 所 属 | 順天堂大学大学院 医学研究科 代謝内分泌内科学 |
| 氏 名 | 小宮 幸次 |
| 研究テーマ | 膵β細胞におけるオートファジー不全による p62 蓄積の役割 |

- ・ 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)

① 研究計画・内容を大幅に変更した理由

糖尿病の自然史において血糖上昇に先行して膵β細胞の機能障害が惹起され、膵β細胞障害のメカニズムとしてオートファジーに着目し研究を進めてきた。これまでに膵β細胞機能維持にオートファジーが不可欠であること、2型糖尿病の膵島に蓄積が認められるヒト IAPP がオートファジー不全による膵β細胞障害に関与することを報告してきた。本研究はオートファジーとヒト IAPP の相互作用および両者による膵β細胞機能調整メカニズムを解明することを目的に研究を進めてきた。特に予備研究においてラット膵β細胞株にヒト IAPP を添加すると、膵β細胞の増殖シグナルとして知られるインスリンシグナルの下流である Akt と ERK のリン酸化が抑制されたため、ヒト IAPP によるインスリンシグナルの抑制が膵β細胞機能障害のメカニズムの一端を担っていると考え研究を計画した。インスリンシグナル抑制メカニズムを探求する目的で施行したインスリン受容体のリン酸化はヒト IAPP 添加による抑制が認められなかった。既報において細胞株にヒト IAPP を添加した場合、細胞内に取り込まれ細胞内にて作用することが知られているため、ヒト IAPP 発現ベクターを用いてラット膵β細胞株にヒト IAPP を内因性に発現させる事を試みたが発現量が低く、Akt、ERK のリン酸化の抑制が認められなかった。そこで先の研究において使用したヒト IAPP ノックインマウスの膵島を単離し、インスリン添加による Akt、ERK のリン酸化を比較したところ両者に差は認められなかった。以上より予備研究で認められたラット膵β細胞にヒト IAPP を添加することにより認められた Akt、ERK のリン酸化は他の手法では再現性が確認できず、非特異的な結果を見ている可能性が否定できないと判断し、研究期間内の遂行は困難と判断し、研究計画を変更することとした。

② 変更後の計画を推進する意義

オートファジーは蛋白分解機構の一つであり、オートファジー不全状態の細胞では種々の異常蛋白が蓄積することが報告されており、2型糖尿病において蓄積するヒト IAPP に着目して研究を計画した。そこでヒト IAPP に代わるものとして、オートファジー不全の際に蓄積しオートファジー不全マーカーとしても利用される p62 に着目することとした。以前に膵β細胞特異的オートファジー不全マウスの膵島において p62 が蓄積すること、2型糖尿病の膵臓において p62 が蓄積することを報告してきた。また小松らは肝臓特異的オートファジー不全動物における肝障害が p62 を欠損させることにより回復することを報告しており、肝細胞においてオートファジー不全による細胞障害に p62 が関与することを報告している。そこでオートファジー不全において膵β細胞に蓄積する p62 を膵β細胞特異的に欠損させることにより、オートファジー不全による膵β細胞機能障害が回復することを検証することとした。オートファジー不全による膵β細胞障害のメカニズムに関しては未だ明確なメカニズムが見いだせておらず、ヒト IAPP の研究と同様に、オートファジー不全による膵β細胞障害のメカニズムを解明することは、糖尿病発症において重要な役割を果たす膵β細胞機能障害のメカニズムの一端を明らかにし、新たな治療戦略を見出すきっかけとなると思われる。オートファジーはいずれの細胞においても普遍的に存在するシステムであり、他の臓器における疾患においてもその関与が多数報告されており、オートファジーをモニタリングする方法や介入する方法の研究も進められている。糖尿病とオートファジー不全による関連性をより明確にすることができれば、オートファジーが糖尿病の病態把握の新たな指標となる可能性や介入による糖尿病治療への可能性へとつながるものと思われる。

様式 4-2②

| 2. 学会発表実績 | | |
|--|---------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 | | |
| | 発表時期 | 発表学会名、発表者名、演題 |
| 1 | 2016年5月 | 学会名:第59回日本糖尿病学会年次学術集会 発表者:本田彬 縁台名:p62欠損が膵β細胞機能に与える影響 |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |
| | | |
| | | |
| 3. 投稿、発表予定 | | |
| | 投稿/発表時期 | 雑誌名、学会名等 |
| 1 | 該当なし | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |
| | | |
| | | |