

# 成果報告書<概要>

施設・所属: Larry L. Hillblom Islet Research Center, UCLA 氏名: 野本 博司

1. 概要の構成は自由ですが、留学成果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. 3.A4 1ページでまとめてください。(図表・写真などの貼付を含む、日本語)

【研究主題】糖尿病ヒト膵β細胞における HIF1 $\alpha$ /PFKFB3 ストレス応答経路の発現と意義について

【研究目的】2型糖尿病(T2D)の膵組織では膵島へのアミロイド沈着と膵β細胞量の減少とが特徴である。一方、1型糖尿病(T1D)では膵β細胞の破壊を生じるが発症後早期には膵β細胞量は比較的保たれることが知られている。しかしストレス負荷下でなぜ膵β細胞の減少が緩徐な経過を辿るのかは明らかではない。これまでわれわれは糖尿病モデル動物において、ヒト islet amyloid polypeptide (hIAPP)による細胞毒性が膵β細胞の HIF1 $\alpha$ /PFKFB3 ストレス応答経路を活性化し、解糖系の亢進を惹起することを明らかとした。今回われわれは T2D・T1D ヒト剖検膵標本・ヒト単離膵島を用い、糖尿病状態下の膵β細胞における HIF1 $\alpha$ /PFKFB3 経路の発現とその意義の解明を試みた。

【研究方法と結果】hIAPP 発現ラット(HIP ラット)や T1D 患者の膵島 RNA-Seq では、コントロールと比較し PFKFB3 を含む HIF1 $\alpha$  の標的遺伝子群ならびに解糖系酵素の遺伝子発現の上昇を認めた。T2D 膵島では HIF1 $\alpha$ ・PFKFB3 タンパク質の発現上昇を認めた(図 1)、T2D・T1D ヒト剖検膵標本の免疫染色において、非糖尿病と比較し PFKFB3 陽性β細胞率の有意な上昇を認めた(図 2)。さらにミトコンドリア染色では膵β細胞内ミトコンドリアの断片化と密度の減少を認めた(図 3)。培養膵島での検討では、膵島への hIAPP 発現やサイトカイン刺激により、膵島での解糖系酵素の発現ならびに培養上清中の乳酸の上昇が認められ、各種ストレスに伴う膵島での解糖系の亢進が示唆された。更にこれらの状態下では膵島のミトコンドリア酸素消費が減少していた。一方で hIAPP やサイトカインといったストレス負荷下において膵β細胞の HIF1 $\alpha$ /PFKFB3 経路を抑制することで、細胞死が促進されることを確認した。

【結語】T2D・T1D ヒト膵β細胞において、HIF1 $\alpha$ /PFKFB3 経路の活性化が認められると同時に膵β細胞内のミトコンドリアネットワークの断片化が生じ、TCA 回路から解糖系への代謝リモデリングを来すことが明らかとなった。本メカニズムが、細胞毒性に対し短期的には膵β細胞保護的に作用し糖尿病における膵β細胞量減少を遅らせる一方で、不適切な解糖系亢進を引き起こしβ細胞機能障害の一端を担う可能性を提唱する。

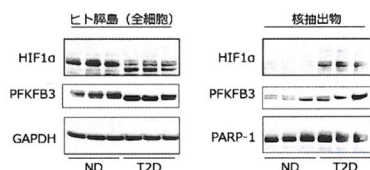


図1. 2型糖尿病患者膵島におけるHIF1 $\alpha$ /PFKFB3の発現

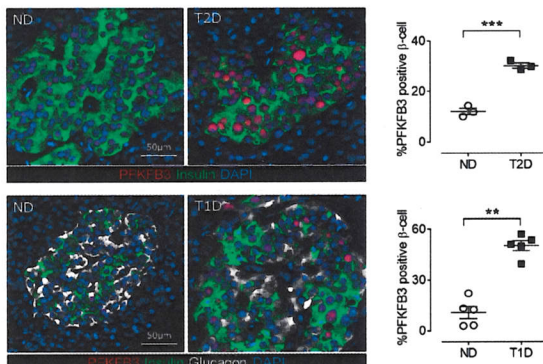


図2. 糖尿病患者膵β細胞におけるPFKFB3発現

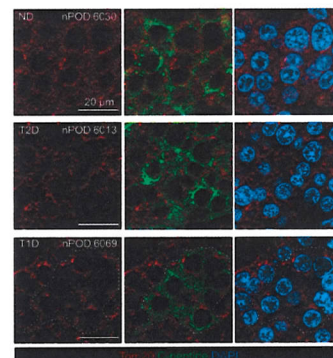


図3. 糖尿病患者膵β細胞におけるミトコンドリア染色