様式 3-1

海外留学助成 2017－生活習慣病領域－

成果報告書 ＜概要＞

施 設・所 属	コロンビア大学メディカルセンター
氏　　名	宮地　康高
研 究 テ ー マ	転写因子 FoxO1 の下流遺伝子アルドケトリダクターゼ 1c19 のβ細胞における役割

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．Ａ４　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、日本語）

【研究背景と目的】

膵β細胞の機能不全は、インスリン分泌の低下をひきおこし、糖尿病の発症と進展に関与する。β細胞機能不全は、主に(1)ブドウ糖に対するインスリン分泌低下と(2)β細胞量の減少から成る。この２つの要素は、独立した関係というよりも相互に関連していると考えられるが、その詳細なメカニズムについてはわかっていない。

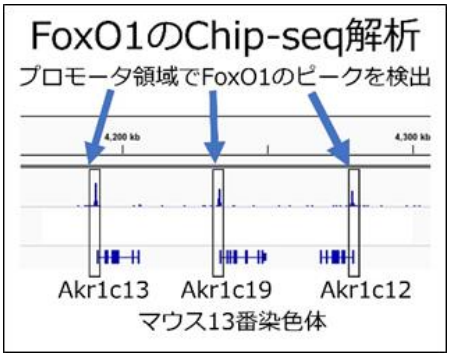
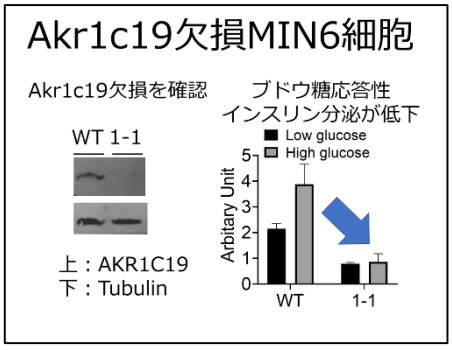
留学先の Domenico Accili 教授の研究室では、β細胞の機能と量の異常は、β細胞内の FoxO1 の分解・消失で説明できることを報告してきた。さらに、β細胞量の減少は、従来考えられていたβ細胞の細胞死よりもβ細胞からα細胞への脱分化(dedifferentiation)の関与が大きいという新しい概念を提唱した。この"β細胞脱分化"仮説の重要な点は、もし脱分化したα細胞をβ細胞へ再分化させることができるのならば、β細胞機能を回復させられる可能性を示したところである。一方で、FoxO1 の消失がβ細胞機能不全を引き起こすメカニズムについては、特に分子レベルで未解明な点が多く残されている。

【研究手法と成果】

留学先の研究室では、マウス単離膵島を用いて FoxO1 の Chip-seq 解析を施行したところ、同一染色体上で隣接する３つのアルドケトリダクターゼ遺伝子（Akr1c12、13、19）を同定した（上図）。

つぎに、FoxO1 がこれら３つのアルドケトリダクターゼ遺伝子を正負のいずれかに制御しているのか明らかにするために、Crispr-Cas9 技術を用いてマウスβ細胞株 MIN6 細胞で FoxO1 を欠損させた。FoxO1 欠損 MIN6 細胞で、Akr1c12、13、19 の発現は減少した。

つづいて、マウス凍結膵切片をインスリン抗体、CD31 抗体、Akr1c19 抗体で共染色すると、Akr1c19 はβ細胞と膵島内の血管内皮細胞で発現していることがわかった。

最後に、Akr1c19 の生理学的役割を明らかにするために、MIN6 細胞で Akr1c19 を欠損させた。すると、Akr1c19 欠損 MIN6 細胞では、ブドウ糖応答性インスリン分泌が低下することを見出した（下図）。

以上から、Akr1c19 はβ細胞においてインスリン分泌に関与している可能性が考えられた。今後は、Akr1c19 の個体レベルでの働きを明らかにするために、Akr1c19 欠損マウスを用いて、糖代謝を解析する予定である。