

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学
氏 名	村上 隆亮
研究テーマ	膵β細胞量を指標にした糖尿病治療開発のための GLP-1 受容体標的膵・中枢神経同時イメージング法

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。（図表、写真などの貼付を含む）

【研究背景/目的】 膵β細胞量は 2 型糖尿病の発症・進展に深く関与している。申請者らは、Glucagon-like peptide-1 受容体(GLP-1R)を標的とした Exendin-4(Ex4)を骨格とした放射性同位元素標識プローブを開発し膵β細胞量の経時的な減少を非侵襲的に評価可能であることを示してきた。本研究では、この非侵襲的な膵β細胞量評価技術(¹¹¹In-Ex4 SPECT/CT)を用い高脂肪食(HFD)摂餌による肥満誘導過程での膵β細胞量変化が評価可能かを検証することを目的とした。さらに、HFD 下での肥満形成に寄与する Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)欠損マウス (GIP-/-)を用い HFD 下での GIP 分泌と膵β細胞量との時相的関係性を検討した。同時に、中枢神経系 GLP-1R 発現を非侵襲的に評価する系は未確立であり、膵臓と並び中枢神経領域 GLP-1R の非侵襲的可視化を試みた。

【研究手法/成果】

1) 肥満誘導過程での膵β細胞量の非侵襲的評価と GIP の膵β細胞量保護効果

【方法】6 週齢の野生型(WT)マウスと GIP-/- マウスを、各々、通常食投与群(WT+CFD 群、GIP-/-+CFD 群)と 45%HFD 投与群(WT+HFD 群、GIP-/-+HFD 群)に分け、6・10・16 週齢で耐糖能評価や体脂肪量解析と併せて ¹¹¹In-Ex4 SPECT/CT を撮像した。また 16 週齢時に、摘出膵の免疫組織学的評価を行った。【結果】WT+HFD 群は他群と比較し、10 週齢以降有意な体重増加を認めた。¹¹¹In-Ex4 SPECT/CT での膵 RI 集積値は、10・16 週齢時ともに WT+HFD 群は WT+CFD 群と、WT+HFD 群は GIP-/-+HFD 群と比し、各々有意に高値であった(上図)。病理学的に算出した膵β細胞量も同様の結果であった。膵β細胞 TUNEL 陽性率は WT+HFD 群と比べ GIP-/-+HFD 群で有意に高かった。【考察/結論】¹¹¹In-Ex4 SPECT/CT により肥満形成過程での膵β細胞量の増大を経時的に観察することが可能であった。GIP-/-マウスの評価から、GIP が抗アポトーシス作用を介し膵β細胞量保護に働くことを明らかにした。(Kiyobayashi S, Murakami T, et al. Noninvasive Evaluation of GIP Effects on β-Cell Mass Under High-Fat Diet. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:921125.)

2) 中枢神経領域 GLP-1R の非侵襲的可視化の試み

9 週齢の C57BL/6J 雄マウスに ¹¹¹In-Ex4 プローブを尾静注し頭部を含め SPECT/CT を撮像した。視床下部・下垂体相当領域に限定的な有意集積像を認め、膵臓と同時に描出可能できた。他の頭蓋内領域には有意集積を確認できなかった。また、この有意集積は Ex(9-39)前投与にて消失した。次に、プローブ投与 0・0.5・1・2・4 時間後に下垂体、視床下部、大脳、膵臓を摘出しγカウンターで RI 集積値を測定した。下垂体に安定した集積を認めたが、視床下部・大脳では認めなかった。また、下垂体での GLP1R mRNA 発現量と RI 集積値は有意な相関を示した。¹¹¹In-Ex4 SPECT 画像上観察可能な集積の責任領域は下垂体であることが明らかになった。

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	2022年6月	第95回日本内分泌学会学術総会、許林 櫻華・村上 隆亮・原田 範雄・藤本 裕之・村田 由貴・藤田 直尚・浜松 圭太・池口 絵里・波床 朋信・盧 雪婧・山根 俊介・稲垣 暢也、111In-exendin-4 SPECT/CTはGIP分泌の有無による膵β細胞量の経時的変化を明らかにする
2	2022年5月	第65回日本糖尿病学会年次学術集会、許林 櫻華・村上 隆亮・原田 範雄・藤本 裕之・村田 由貴・藤田 直尚・浜松 圭太・池口 絵里・波床 朋信・盧 雪婧・山根 俊介・稲垣 暢也、非侵襲的イメージング技術を用いた、高脂肪食下でのGIPによる膵β細胞量保護効果についての検討
3	2022年5月	第65回日本糖尿病学会年次学術集会、村上 隆亮・藤本 裕之・藤田 直尚・浜松 圭太・志水 陽一・石守 崇好・原田 範雄・佐賀 恒夫・中本 裕士・稲垣 暢也、非侵襲的ヒト膵β細胞量評価のための、18F 標識 PEG 化 GLP-1 受容体標的 PET/CT 撮像プロトコル最適化の試み
4	2022年5月	第65回日本糖尿病学会年次学術集会、村上 隆亮・稲垣 暢也、膵β細胞量制御が切り拓く糖尿病学非侵襲的膵β細胞量モニタリング技術の開発と膵β細胞増殖制御機構の解明への試みを通して（シンポジウム）
5	2022年4月	第119回日本内科学会総会、村上 隆亮・藤本 裕之・藤田 直尚・浜松 圭太・原田 範雄・佐賀 恒夫・中本 裕士・稲垣 暢也、非侵襲的膵β細胞量評価の実現を目指した、18F 標識 PEG 化 GLP-1 受容体標的プローブ PET/CT の開発：第1相臨床試験追加解析を踏まえて
6	2021年11月	日本糖尿病学会インスリン発見100周年記念シンポジウム、村上 隆亮、インスリン分泌・製剤・デバイス・細胞 ～今後100年を見据えて（シンポジウム）
7	2021年4月	第94回日本内分泌学会学術総会、村上 隆亮・藤本裕之・浜松圭太・山内雄揮・児玉裕三・中本裕士・藤田直尚・木村寛之・佐治英郎・稲垣暢也、多発性膵内分泌腫瘍モデルマウスを用いた新規18F 標識 GLP-1 受容体標的イメージング法：質的診断を伴う非侵襲的局所診断法の開
8	2020年10月	第63回日本糖尿病学会年次学術集会、村上隆亮・藤本裕之・伊藤隆彦・浜松圭太・藤田直尚・稲垣暢也、脳内GLP-1受容体の非侵襲的な可視化の試み
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		