

研究助成 2021 – 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 代謝内分泌内科学講座
氏 名	鵜澤 博嗣
研究テーマ	ユビキチン様修飾因子 UFM1 の膵β細胞における生理学的意義の解析

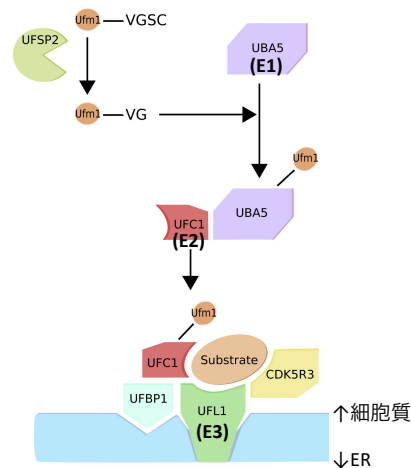
- 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- 概要の構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
 (図表、写真などの貼付を含む)

研究目的

UFM1 はユビキチンと類似した立体構造を有する小分子であり、ユビキチン修飾と類似した E1-E2-E3 の一連の酵素反応により基質を UFMylation (UFM 化)する(*EMBO J.* 23, 1977–1986, 2004, 図 1)。

UFM 化に関しては、個体発生や血球分化に重要であることが報告されている一方、オートファジーや小胞体 (ER) ストレス制御機構との密接な関連も指摘されている。膵β細胞ではインスリン産生需要の増加により ER ストレスが惹起され、適切な ER ストレス応答やオートファジーによる恒常性維持が必要となる。したがって、その破綻は膵β細胞機能不全を惹起し、2 型糖尿病の発症や進展に深く関与することが予想される。しかし、この仮説を裏付ける報告は存在しない。

そこで本研究では、膵β細胞特異的 UFM1 ノックアウトマウスを作製し表現型を解析することで、UFM 化が膵β細胞恒常性維持に重要な役割を担っているという仮説を検証した。



(図1) UFMylationの分子機構の概要。UFM1を活性化するUBA5、結合酵素であるUFC1、そしてリガーゼであるUFL1が各々E1、E2、E3に相当する。*Trends in Cell Biology*, 29(12), 974-986, 2019より改変引用。

研究手法

(1) UFM1-βKO マウスの作製と耐糖能評価を中心とした表現型解析

タモキシフェン誘導性に膵β細胞特異的 UFM1 欠損をきたす(UFM1-βKO)マウスを作製する。通常食飼育下において経時的にグルコース負荷試験を行い、耐糖能の変化を観察するとともに、膵島の組織学的解析を進める。

(2) UFM1-βKO マウスでの膵β細胞不全のメカニズムの解析

UFM 化が ER ストレス応答を制御する分子機構および、オートファジーを介した ER 分解機構である ER フェジーにどのように関与するかを明らかにする。

研究成果

糖尿病状態の膵島では UFM 化が亢進しており、UFM1-βKO マウスでは耐糖能が悪化することが明らかになった。また、UFM1-βKO マウスの膵島細胞では小胞体の形態異常を認めるだけでなく、TUNEL 陽性のアポトーシス細胞死が増加していた。さらに、UFM-βKO マウスでは膵β細胞容積の減少とグルカゴン陽性細胞の増加が認められることから、UFM1 欠損によって膵β細胞の分化転換が生じる可能性が考えられた。これらの結果は UFM 化が膵β細胞死や脱分化に対して抑制的に作用することを示唆しており、膵β細胞の恒常性維持を介した個体の耐糖能の維持に重要であると考えられる。

研究助成 2021 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	順天堂大学大学院 医学研究科 代謝内分泌内科学講座
氏	名	鷓澤博嗣

1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。 ● 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<u>下線</u>を引く。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 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。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 	
1	Shuheï Aoyama , Yuya Nishida, Hirotsugu Uzawa , Miwa Himuro, Akiko Kanai, Kyosei Ueki, Minami Ito, Hitoshi Iida, Isei Tanida, Takeshi Miyatsuka, Yoshio Fujitani, Masaki Matsumoto, Hiroataka Watada. <i>Cell Chem Biol.</i> 2023 Jun 15;30(6):658-671.e4. 査読あり
2	Akiko Kanai, Yuya Nishida, Tatsuya Iwamoto, Mutsumi Yokota, Shuheï Aoyama, Kyosei Ueki, Minami Ito, Hirotsugu Uzawa , Hitoshi Iida, Masato Koike, Hiroataka Watada. Genome-wide screening for regulators of degradation of insulin secretory granules with a fluorescent reporter. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 2023 Oct 8;676:132-140. 査読あり
3	Kyosei Ueki, Yuya Nishida, Shuheï Aoyama, Hirotsugu Uzawa , Akiko Kanai, Minami Ito, Koki Ikeda, Hitoshi Iida, Takeshi Miyatsuka, Hiroataka Watada. <i>Diabetes.</i> 2023 Nov 1;72(11):1609-1620. 査読あり
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

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	2023年	第66回日本糖尿病学会年次学術集会 鶴澤博嗣、西田友哉、青山周平、金井晶子、伊藤南、植木響政、和栗聡、小松雅明、綿田裕孝 膵β細胞におけるUFMylationの病態生理学的意義の検討
2	2023年	第36回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会 若手研究奨励賞受賞 鶴澤博嗣、西田友哉、青山周平、金井晶子、伊藤南、植木響政、和栗聡、小松雅明、綿田裕孝 膵β細胞におけるUFMylationの病態生理学的意義の検討
3	2022年	10th International Symposium on Autophagy (ISA) Uzawa et al. UFMylation is associated with maintaining function of pancreatic beta cells
4		
5		
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2024年	Cell Metabolism
2		
3		
4		
5		
6		