

血糖調節の新たなメカニズムの解明

本研究成果のポイント

- ▶ 膵β細胞（唯一の血糖降下ホルモン：インスリンを分泌する細胞）の機能維持、分化維持にナルディライジンが必須であることを解明。
- ▶ ナルディライジンの量や働きをコントロールすることによる新規糖尿病治療法の可能性を示唆。

1. 概要

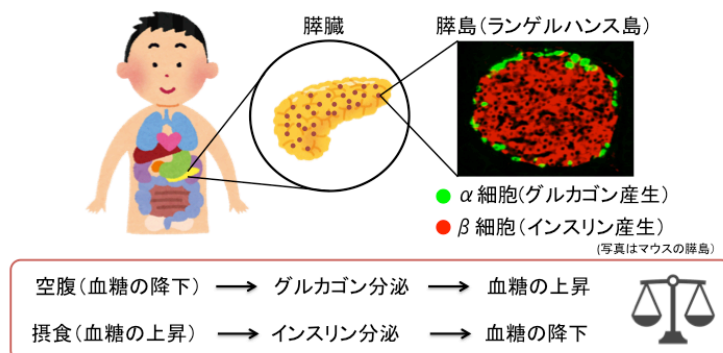
今回の研究で西 英一郎 医学部附属病院特定准教授、西 清人 医学部附属病院医員らは、ナルディライジンというタンパク質が、血糖上昇時のインスリン分泌に不可欠であり、血糖値を一定の範囲に維持するために重要な働きを担っていることを明らかにしました。本研究は、大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 稲垣暢也教授、同肝胆膵・移植外科 上本伸二教授、iPS 研究所 臨床応用研究部門 川口義弥教授らとの共同で行ったもので、成果は米国科学誌「Diabetes」のオンライン速報版で公開されました。

2. 背景

三大栄養素のひとつである炭水化物は、消化によって最終的にグルコース（ブドウ糖）などの単糖類に分解されて腸管から吸収されます。グルコースは生物にとって必要不可欠な栄養素ですから、血中グルコース濃度（血糖値）は、常に一定の範囲内に収まるように厳密な調節を受けます。この調節を司るのが、膵島より分泌される血糖調節ホルモン（インスリン、グルカゴン）です。

膵島（ランゲルハンス島）は、膵臓に「島」の様に点在しており、約 80%がβ細胞、約 15%がα細胞で占められています（図 1）。血糖の上昇を感知するとβ細胞からインスリンが、血糖の低下を感知するとα細胞からグルカゴンが、それぞれ分泌され、肝臓、筋肉、脂肪組織などにグルコースの取り込みや放出を促すことで血糖値を一定の範囲内に保ちます。糖尿病は血糖値が高くなる病気ですが、血糖調節ホルモンのバランスが崩れていること、特に血糖上昇時にインスリンが充分分泌されないことが主たる原因の一つと考えられています。

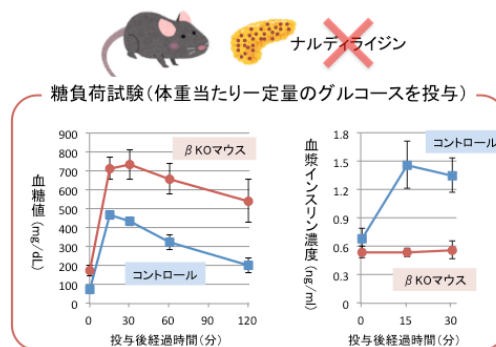
図1 膵島の構造と血糖調節ホルモン



3. 研究手法・成果

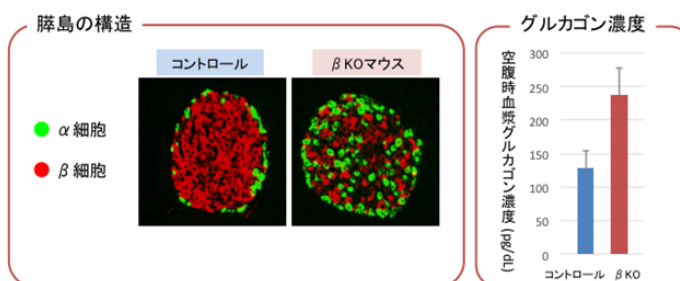
正常なマウスにグルコースを投与すると、血糖降下作用を持つインスリンの分泌が亢進します。ところが、ナルディライジンが全身で欠損したマウスを作製してグルコースを投与しても、インスリンの分泌はほとんど増加しないことがわかりました。次に、膵β細胞だけでナルディライジンが欠損しているマウス(βKOマウス)を作製し、同様にグルコース負荷試験を行ったところ、やはりインスリン分泌の増加は認めず、血糖値は上昇して、糖尿病型表現型を示しました(図2)。以上から、膵β細胞のナルディライジンが、グルコース反応性のインスリン分泌に必須であることがわかりました。

図2 膵β細胞でナルディライジンが欠損したマウス(βKOマウス)におけるグルコース反応性インスリン分泌の低下(右)と血糖上昇(左)



膵島の構造を観察したところ、βKOマウスの膵島ではβ細胞が減少し、α細胞が増加していました(図3)。それに伴い、α細胞が分泌するグルカゴンが増加していることもわかりました。細胞系譜解析¹(lineage tracing)を行ったところ、もともとβ細胞であった細胞の一部が、ナルディライジンを失ったことでα細胞に変化したことがわかりました。したがって、ナルディライジンは、インスリンの分泌を制御するだけでなく、β細胞に分化した状態を維持するためにも必要であると考えました。

図3 膵β細胞でナルディライジンが欠損したマウス(βKOマウス)におけるα細胞の増加(左)とグルカゴン濃度の上昇(右)



次に、グルコース反応性のインスリン分泌が障害されるメカニズムを追求するため、膵島の遺伝子発現を調べたところ、βKOマウスではMafAという転写因子²の発現量が減少していることがわかりました。MafAは、インスリン自体やインスリン分泌調節に関わるタンパク質(GLUT2など)の発現量を制御する、膵β細胞に特異的に発現する転写因子です。ディッシュで膵β細胞を培養し、ナルディライジンの遺伝子発現を増減させたところ、MafA

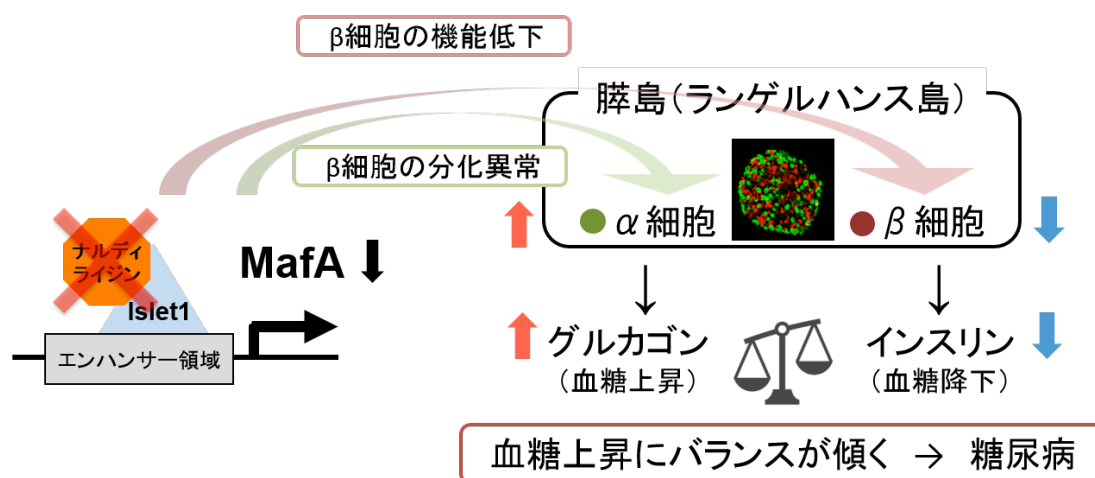
¹ 特定の条件を満たした細胞群だけに「しるし」をつけて追跡する解析手法。本研究ではインスリンを産生した細胞だけにECFPという蛍光タンパク質の「しるし」をつけ、膵β細胞の追跡を行った。そのため、通常の状態ではECFP陽性細胞はインスリン陽性、グルカゴン陰性になると予想され、実際にコントロールマウスではその通りであった。一方βKOマウスではECFP陽性細胞の一部にインスリン陰性やグルカゴン陽性の細胞が観察された。

² DNAに結合し、遺伝子の「転写(DNAを鋳型としたRNAの合成)」を促進するタンパク質。「転写」によって合成されたRNAをもとに、タンパク質の合成(翻訳と呼ばれる)などが行われる。

の発現やインシュリン分泌の量も、それに応じて増減することがわかりました。詳細な検討を行った結果、(1) ナルディライジンによるインシュリン分泌調節の、少なくとも一部は、MafA に依存していること、(2) ナルディライジンが Islet1 という転写因子と協調して MafA の発現量を制御していること、を明らかにしました。

以上から、膵β細胞のナルディライジンが (1) β細胞の機能 (グルコース反応性インスリン分泌)、(2) β細胞の分化状態維持、を保つこと、ひいては血糖値を一定の範囲内に保つことに不可欠なタンパク質であることがわかりました (図4)。

図4: 膵β細胞におけるナルディライジン欠損が糖尿病を起こす仕組み



4. 波及効果、今後の予定

厚生労働省によると、日本の糖尿病患者数は約 1000 万人と推計されています (<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html>)。本研究により、ナルディライジンが膵β細胞の機能や分化を制御することを明らかにしました。今後は糖尿病におけるナルディライジンの役割をさらに解明したいと考えています。

一方、iPS 細胞などの幹細胞から膵β細胞を作製して移植することが、糖尿病の理想的な治療法となる可能性があり、世界中で研究が進められています。本研究の成果は、ナルディライジンの発現を上昇させることで膵β細胞の機能が改善することも示しており、高品質な膵β細胞の作製につながる可能性もあると考えています。

<論文タイトルと著者>

タイトル: Nardilysin is Required for maintaining Pancreatic β-Cell Function

著者: Kiyoto Nishi, Yuichi Sato, Mikiko Ohno, Yoshinori Hiraoka, Sayaka Saijo, Jiro Sakamoto, Po-Min Chen, Yusuke Morita, Shintaro Matsuda, Kanako Iwasaki, Kazu

Sugizaki, Norio Harada, Yoshiko Mukumoto, Hiroshi Kiyonari, Kenichiro Furuyama,
Yoshiya Kawaguchi, Shinji Uemoto, Toru Kita, Nobuya Inagaki, Takeshi Kimura
and Eiichiro Nishi

掲載誌 : *Diabetes*