

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16221

研究課題名(和文) 迷走神経シグナルによる膵 細胞増殖機構の治療応用に向けた包括的解析

研究課題名(英文) Comprehensive analysis of the mechanisms of pancreatic beta cell proliferation by vagal nerve signals for therapeutic application

研究代表者

井泉 知仁 (Izumi, Tomohito)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：80747064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：膵臓内迷走神経の解剖を詳細に検討するため、臓器透明化技術を膵臓に応用した。その結果、膵臓内の副交感神経節の多くが膵島に近接して存在することが明らかになった。また、高齢マウスに対して高脂肪食負荷を行い肝臓ERK経路を活性化したところ、迷走神経シグナル依存的に膵 細胞増殖が促進され、迷走神経シグナルは増殖能が低下しているとされる高齢動物の膵 細胞をも増殖させる可能性が示された。今後ヒト膵島を用いての検討も進める。さらに肝臓においても迷走神経シグナルにより肝臓切除後の肝細胞増殖が促進されることを明らかにし、その分子メカニズムを解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、研究代表者が所属するグループが見出した神経シグナルを介した細胞増殖誘導機構と、それによる生体の恒常性維持機構の詳細について、膵 細胞と肝臓を用いて明らかにした。神経シグナルによる細胞増殖機構を臨床に応用することで、高齢者に多い膵 細胞が減少することで発症する糖尿病や、肝臓切除後の肝不全などに対する有望な予防、治療法の開発につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In this project, we explored the molecular mechanisms of vagal nerve signal-mediated cell proliferation and organ regeneration and its therapeutic potential in pancreatic beta cells and the liver. First, we applied a tissue-clearing technology to the pancreas in order to analyze the anatomy of the vagal nerve system within the pancreas. We found that many of intra-pancreatic parasympathetic ganglia are located in the vicinity of islets. Next, we tested whether vagal nerve signals could induce beta cell proliferation in aged animals, in which cell proliferation capacity is known to be severely restricted. We found that high fat diet feeding promoted beta cell proliferation and increased beta cell mass through vagal nerve signals even in aged mice. Moreover, we clarified that vagal nerve signals are critically involved in liver regeneration after partial hepatectomy and elucidated the molecular mechanism by which vagal nerve signals induce hepatocyte proliferation.

研究分野：代謝学

キーワード：迷走神経 膵 細胞 肝臓 再生医療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1型糖尿病のみならず、2型糖尿病においてもインスリン分泌細胞である膵β細胞量の減少が、糖代謝異常発症の基盤となっている。そのため、減少した膵β細胞量を回復させる再生治療は、糖尿病を根治させる可能性を秘めており、その開発が強く望まれている。

本来生体は、肥満などによるインスリン抵抗性に対して、代償的に膵β細胞を増殖させることによってインスリン需要の増大に適応することが知られており、この代償機構が正常に働かなくなると糖尿病を発症すると考えることができる。申請者の所属する研究グループでは、この代償機構を解明することで、新規の膵β細胞再生治療の開発につながると考え研究を進めた結果、肝臓 - 中枢神経 - 膵β細胞の臓器間神経ネットワークによる膵β細胞増殖機構を発見した (Imai et al. *Science* 2008)。これは、肥満に伴う肝臓の extracellular-signal regulated kinase (ERK) 経路の活性化が発端となり、肝臓 - 内臓神経求心路 - 中枢神経—迷走神経遠心路 - 膵β細胞という神経経路により、膵臓内で膵β細胞特異的な増殖が誘導されるという機構である。さらに、この臓器間ネットワークの活性化が、膵β細胞減少モデルマウスの膵β細胞量を増加させ、糖代謝異常を改善させることを示し、治療応用への高い可能性を示した (Imai et al. *Science* 2008)。以来、申請者はこのネットワーク機構の詳細、とくに再生治療に直結すると考えられる、迷走神経遠心路からのシグナルが膵β細胞増殖を誘導する分子メカニズムの解明について取り組んできた。その成果として、迷走神経由来因子である acetylcholine (Ach)、pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)、vasoactive intestinal peptide (VIP) が膵β細胞に直接作用し、膵β細胞内 Forkhead box M1 (FoxM1)経路を活性化させて増殖を引き起こすという新たな分子メカニズムを明らかにした (Yamamoto, Imai, Izumi et al. *Nature Communications* 2017)。

2. 研究の目的

本研究では、申請者らの研究グループが見出した肝臓-膵β細胞間ネットワークによる膵β細胞増殖機構をターゲットとし、再生治療への応用に直結すると考えられる迷走神経遠心路 - 膵β細胞レベルでの分子メカニズムのさらなる詳細の解明と、実地臨床での治療対象を想定したヒト膵島、高齢動物に対する膵β細胞増殖効果の検討を目的とした。

3. 研究の方法

具体的な研究内容と方法としては以下の通りである。

(1) 膵臓内迷走神経解剖の解明：臓器透明化技術 (CUBIC 法) を用いて膵臓を透明化し、迷走神経の走行を可視化した。それを網羅的に解析することにより膵臓内迷走神経節と膵島との関連について検討した。

(2) 迷走神経由来因子によるヒト膵島での細胞増殖誘導効果の検討：ヒト由来の膵島に対して ex vivo で迷走神経由来因子を作用させることにより細胞増殖を誘導させることができるかどうか検討した。

(3) 臓器間ネットワーク活性化による高齢モデル動物に対する膵β細胞増殖効果の検討：高齢マウスに対して高脂肪食を負荷した場合の膵β細胞の増殖を観察した。また、高齢マウスから膵島を単離し、ex vivo で迷走神経由来因子を作用させることにより細胞増殖を誘導させることができるかどうか検討した。

4. 研究成果

(1) 膵臓内迷走神経解剖の解明：CUBIC 法を用いることで、マウスの膵臓を透明化し、膵臓

内副交感神経節の可視化に成功した。その観察の結果、多くの膵臓内副交感神経節が膵島に近接して存在することが明らかとなった。今後さらなる観察を進め、定量データの収集を継続する。

(2) 迷走神経由来因子によるヒト膵島での細胞増殖誘導効果の検討：商業的に入手したヒト膵島に対して迷走神経由来因子である carbachol, PACAP を作用させたが明らかな増殖誘導効果は得られなかった。ただし本実験で用いた膵島は viability の低いものであった。そのため、良質なヒト膵島を確保することが必要と考えられた。この点について、海外の研究室との交渉を進め入手ルートを確立することができたため、今後改めて解析を行う予定である。

(3) 臓器間ネットワーク活性化による高齢モデル動物に対する膵β細胞増殖効果の検討：高脂肪食負荷により膵β細胞への迷走神経シグナルを誘導したところ、高齢マウスの膵β細胞でも増殖が強く促進され、膵β細胞量が増加した。さらに高齢マウス由来の単離膵島に carbachol, PACAP を作用させたところ、若齢マウス由来の膵島と同様に細胞増殖が誘導された。これらの結果から、迷走神経シグナルは高齢動物の膵β細胞増殖をも誘導し得ることが示された。

さらに本研究では、迷走神経シグナルによる細胞増殖機構が他臓器にも存在するか、肝臓切除後の再生モデルを用いて検討した。その結果、肝臓切除後の早期に迷走神経シグナルにより肝細胞の増殖が強く誘導されること、そしてそれは迷走神経 - マクロファージ - 肝細胞連関を経るという詳細な機構を明らかにした (Izumi et al. *Nature Communications* 2018)。

以上の成果から、迷走神経シグナルによる細胞増殖機構の応用が、糖尿病や肝臓切除後の肝不全に対する有望な治療法の開発につながることを期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Izumi Tomohito, Imai Junta, Yamamoto Junpei, Kawana Yohei, Endo Akira, Sugawara Hiroto, Kohata Masato, Asai Yoichiro, Takahashi Kei, Kodama Shinjiro, Kaneko Keizo, Gao Junhong, Uno Kenji, Sawada Shojiro, Kalinichenko Vladimir V., Ishigaki Yasushi, Yamada Tetsuya, Katagiri Hideki	4. 巻 9
2. 論文標題 Vagus-macrophage-hepatocyte link promotes post-injury liver regeneration and whole-body survival through hepatic FoxM1 activation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-07747-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko Rei, Sawada Shojiro, Tokita Ai, Honkura Rieko, Tamura Noriko, Kodama Shinjiro, Izumi Tomohito, Takahashi Kei, Uno Kenji, Imai Junta, Yamada Tetsuya, Miyachi Yukiya, Hasegawa Hideyuki, Kanai Hiroshi, Ishigaki Yasushi, Katagiri Hideki	4. 巻 139
2. 論文標題 Serum cystatin C level is associated with carotid arterial wall elasticity in subjects with type 2 diabetes mellitus: A potential marker of early-stage atherosclerosis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Diabetes Research and Clinical Practice	6. 最初と最後の頁 43~51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diabres.2018.02.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Honma Midori, Sawada Shojiro, Ueno Yoshiyuki, Murakami Keigo, Yamada Tetsuya, Gao Junhong, Kodama Shinjiro, Izumi Tomohito, Takahashi Kei, Tsukita Sohei, Uno Kenji, Imai Junta, Kakazu Eiji, Kondo Yasuteru, Mizuno Kei, Kawagishi Naoki, Shimosegawa Tooru, Katagiri Hideki	4. 巻 42
2. 論文標題 Selective insulin resistance with differential expressions of IRS-1 and IRS-2 in human NAFLD livers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Obesity	6. 最初と最後の頁 1544~1555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41366-018-0062-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaneko Keizo, Satake Chihiro, Izumi Tomohito, Tanaka Mamiko, Yamamoto Junpei, Asai Yoichiro, Sawada Shojiro, Imai Junta, Yamada Tetsuya, Katagiri Hideki	4. 巻 19
2. 論文標題 Enhancement of postprandial endogenous insulin secretion rather than exogenous insulin injection ameliorated insulin antibody-induced unstable diabetes: a case report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12902-018-0326-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 井泉知仁、今井淳太、片桐秀樹
2. 発表標題 Vagal signal-mediated tissue regeneration and its therapeutic potential in aged animals
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会シンポジウム講演（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----