

令和 3 年 8 月 22 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16222

研究課題名（和文）膵臓β細胞脱分化の改善を目指した2型糖尿病の新たな治療戦略

研究課題名（英文）New strategy of type 2 diabetes treatment to improve pancreatic beta cell dedifferentiation

研究代表者

石田 恵美 (Ishida, Emi)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80806357

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病では、徐々にインスリン分泌能が低下する。細胞機能不全が生じるが、その一因として近年提唱された細胞脱分化に着目して新規糖尿病治療の開発を目指した。まずは食事の主要栄養素バランスと細胞脱分化の関係に注目した。脂質含有比の多い飼料(HF)と、糖質含有比の多い飼料(HC)を肥満モデルマウスのdb/dbに投与したところ、体重低下作用や耐糖能改善に両群の差はなかったが、HF群の方が脂肪肝および細胞脱分化は改善傾向にあった。HF群に比べHC群の肝臓では中性脂肪・コレステロール合成関連遺伝子発現が増加しており、肝脂肪含有量が増加していた。摂取栄養や肝脂肪が細胞機能に影響を与えると予想された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2型糖尿病では細胞機能不全が起こるため、長年罹病していると徐々にインスリンが必要になる病態に陥っていくことは昔から知られていた。しかしながら、細胞機能不全の分子メカニズムが解明されてきたのはここ5年くらいのことであり、いまだに細胞機能不全を予防・改善する、ある意味糖尿病の完治を目指す治療というのは開発途上である。本研究では、提唱された細胞機能不全のうち、細胞脱分化に着目し、それが摂取する栄養素バランスや、肝での脂肪代謝によって影響される分子メカニズムの一端を解明した。この研究から、細胞機能を維持するための食事療法などの新規糖尿病治療戦略が生まれると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In diabetic patients, pancreatic beta cells gradually lose the ability to secrete insulin, and this phenomenon is called beta cell failure. Recently, beta cell dedifferentiation was proposed as one of the cause of beta cell failure. We sought a novel diabetes treatment strategy for improving the beta cell dedifferentiation. In previous study, calorie restriction prevented the beta cell dedifferentiation in obese mice model (db/db). First, we focused on the nutrition balance during calorie restriction. We made the high fat/low carbohydrate food (HF) and low fat/high carbohydrate food (HC), and fed db/dbs with each food with calorie restriction. Both food improved the body weight and glucose tolerance, but HF food more improved the beta cell dedifferentiation and fatty liver. HC food elevated the gene expression related to fat synthesis, and increased lipid contents in liver. It suggested that the nutrition balance in food and fat in liver affected the beta cell function.

研究分野：内分泌代謝学

キーワード：2型糖尿病 膵 細胞機能不全 脂肪肝

1. 研究開始当初の背景

2型糖尿病においては、罹病期間が長くなるにつれて患者本来の持つ細胞のインスリン分泌能が“疲弊”し、食事・運動療法や経口血糖降下薬のみの治療では血糖コントロールの目標を達成できなくなり、徐々に相対的インスリン依存状態へ移行する細胞機能不全と呼ばれる現象が临床上問題となっている。

最近まで細胞機能不全の起こるメカニズムの詳細は不明であったが、近年、糖毒性や脂質毒性による小胞体ストレスや酸化ストレス、アポトーシスの増加および炎症性サイトカインの増加などが2型糖尿病の細胞で起こっていることが報告されており、これらが細胞機能不全を引き起こす原因と提唱されてきた(Prentki, J Clin Invest 2006)。

2012年には糖尿病モデルマウスで細胞に脱分化が起こっていることが発表され、新たな細胞機能不全の原因として注目されている(Talchai, Cell 2012)。この報告では、細胞の多くはアポトーシスに陥らず成熟細胞としてのアイデンティティ(Foxo1の発現など)を失い、より未分化な内分泌前駆細胞の遺伝子マーカー(Neurogenin3など)を発現していることが示されている。このような細胞の脱分化は、ヒトの糖尿病患者の膵島でも見られる(Cinti, J Clin Endocrinol Metab 2016)。

細胞脱分化における既存の糖尿病治療の効果については、後天的細胞機能不全モデルマウスにおけるインスリン治療(Wang, Cell Metab 2014)や肥満型糖尿病モデルマウスのdb/dbにおける食事制限(Sheng, J Diabetes Res 2016)で脱分化の進行を抑制することが報告されているがその詳細な機序は解明されていない。

申請者は、近年db/dbマウスを用いて異なる糖尿病治療法によって脱分化の改善レベルに違いがあるという事実を発見した(Ishida, Diabetes 2017)。すなわち、細胞の脱分化はNeurogenin3、Aldh1a3などの各種遺伝子発現マーカーで評価されるが、血糖値の改善に比して最も脱分化が改善したのが、驚いたことに糖尿病治療薬を使用しない食事療法で、次にPPAR α 作動薬のチアゾリジン誘導体であった。一方、SGLT阻害薬のPhloridzinでは血糖値は良好に改善するものの細胞の脱分化の改善は全く認めず、細胞脱分化の改善には単なる血糖改善のみならず、他の栄養素も含む全身的なエネルギー代謝の改善が必要ではないかと予想された。しかしこれ以上の細胞脱分化の分子基盤は解明されていない状況であった。

2. 研究の目的

本研究では、この異なる治療法による細胞脱分化改善作用の詳細な分子機構を明らかとすることを目的とした。栄養素バランスが糖尿病における細胞機能にどのような影響を及ぼすかの基礎医学的エビデンスは少ない。本研究により、食事療法のうちの栄養素が細胞の脱分化を改善するのかが明らかとし、栄養学的に細胞脱分化の改善を解明することを目指した。

3. 研究の方法

カロリー制限のうち、糖質制限と脂質制限のどちらが糖尿病により有効かは長く議論されており、本邦では1000万人を超える罹患者のある糖尿病の治療ばかりでなく一次予防にも結びつく内科学の喫緊の課題である。

この命題を解決するため、肥満糖尿病のモデル動物としてdb/dbマウスを用い糖質制限及び脂質制限を行って細胞脱分化マーカーを始めとする細胞機能不全に関わる遺伝子発現がどのように変化するかを比較検討し、臨床におけるカロリー制限方法についての基礎研究的エビデンスの端緒を得ようとした。

具体的には、db/dbマウスに、糖質制限によるカロリー制限食と脂質制限によるカロリー制限食(全体の制限カロリーは同等)のどちらか一方、もしくは制限なしの餌を1か月与え、体重と血糖値を継時的に測定し、制限食投与終了時にIPGTT、ITTを行い基本的な糖代謝プロファイリングを行った。その後、qPCR法や免疫染色法によって、膵島における脱分化マーカーなどを測定した。

上記の実験の途上で、糖質制限群と脂質制限群において脂肪肝の状況に差があることが判明し、当初の実験計画を一部変更して肝の解析を行った。具体的には、肝の脂肪含有量および血清の生化学検査を受託解析で行い、肝より抽出したRNAを用いて、脂質代謝に関わる遺伝子発現量をqPCR法にて測定した。

4 . 研究成果

糖質制限群として、脂質含有比の多い飼料(HF)を、脂質制限群として、糖質含有比の多い飼料(HC)をそれぞれ db/db に投与したところ、体重低下作用や耐糖能改善については両群とも同等の改善が得られた。しかしながら、HF 群の方が脂肪肝および 細胞脱分化マーカー(Aldh1a3 など)の発現は改善傾向にあった。HF 群に比べ HC 群の肝臓では中性脂肪・コレステロール合成関連遺伝子発現が増加しており、肝脂肪含有量が増加していた。以上から、摂取栄養や肝脂肪が細胞機能に影響を与えると予想された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 石田 恵美、雷 暎、吉岡 誠之、岡村 孝志、堀口 和彦、松本 俊一、吉野 聡、中島 康代、山田 英二郎、小澤 厚志、岡田 秀一、山田 正信
2. 発表標題 肥満モデルマウスにおける脂質制限と糖質制限による 細胞脱分化への影響の違いについて
3. 学会等名 第40回日本肥満学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Xiao Lei, Emi Ishida, Eijiro Yamada, Shuichi Okada, Masanobu Yamada
2. 発表標題 Beta Cell Gene Expression Pattern in food Restricted db/db Mice and Moderate Dedifferentiation Status in ob/ob Islets
3. 学会等名 79th American Diabetes Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石田恵美、吉岡誠之、岡村孝志、堀口和彦、吉野聡、松本俊一、中島康代、小澤厚志、Domenico Accili、山田正信
2. 発表標題 肥満糖尿モデルマウスにおける 細胞脱分化と既存の糖尿病治療による脱分化抑制
3. 学会等名 第36回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石田恵美、雷暎、山田英二郎、山田正信
2. 発表標題 膵 細胞脱分化を考慮した糖尿病治療戦略
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 雷暁, 石田恵美, 小澤厚志, 山田英二郎, 岡田秀一, 山田正信
2. 発表標題 肥満モデルマウスにおける 細胞脱分化の分子メカニズムの解析
3. 学会等名 第62回日本糖尿病学会年次学術集会
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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------