

平成21年 4月 1日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）
研究期間：2007～2008
課題番号：19890017
研究課題名（和文） 骨髄移植による膵β細胞再生の分子機序の解明
（英文） Elucidation of beta-cell regeneration after
Bone marrow transplantation.

研究代表者
長谷川 豊（HASEGAWA YUTAKA）
東北大学・病院・助教
研究者番号：90451559

研究成果の概要：

我々は、streptozotocin (STZ)の投与による急性膵β細胞傷害をきたしたマウスに骨髄移植を行うと、膵β細胞の再生が促され、血糖値はほぼ正常値に復することを報告した(文献 2)。骨髄移植により骨髄由来細胞が膵に集積し、膵導管に位置する膵幹細胞や残存する膵β細胞を刺激し、膵β細胞再生を促進するという新しい機序が想定でき、自己の細胞をもとにして、体内での膵β細胞を再生させる方法を目指し研究を進めた。この膵β細胞の再生機序に関わる骨髄細胞のlineageの同定と発現遺伝子を同定でき、近く論文に投稿する予定である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,250,000	0	1,250,000
2008年度	1,260,000	378,000	1,638,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,510,000	378,000	2,888,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：膵β細胞、再生医学、糖尿病、GFP、Cell Sorter、内科

1. 研究開始当初の背景

1型糖尿病は、進行性の膵β細胞の脱落によ

り発症し、最終的にインスリン欠乏に至る疾患である。その病態は、膵β細胞に対する自己免疫による膵β細胞の破壊であり、その結果、絶対的なインスリン不足となり、致死的な高血糖、ケトアシドーシスになり得る。患者は、生涯を通じて頻回のインスリン注射が必要であるが、それでも良好な血糖コントロールが得られないことが多く、膵β細胞を再生させる根治療法の開発が求められている。

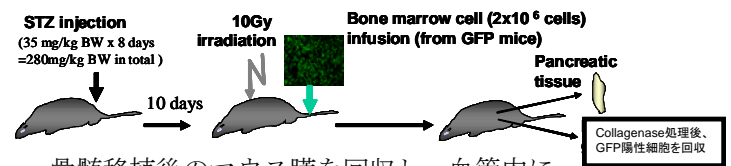
2. 研究の目的

我々は、自己の細胞をもとにして、体内での膵β細胞を再生させる方法を目指している。streptozotocin (STZ)を投与し、急性膵β細胞傷害後をきたした高血糖マウスに骨髄移植を行うと、膵β細胞の再生が促され、血糖値はほぼ正常値に復することを観察した。また、この再生膵島は、donor骨髄細胞由来ではなく、recipient由来であることを見出した。さらに、肥大している膵島やその周囲膵導管に、多くの骨髄由来細胞の集積を認めることから、骨髄移植により骨髄由来細胞が膵に集積し、膵導管に位置する膵幹細胞や残存する膵β細胞を刺激し、膵β細胞再生を促進するという新しい機序が考えられた。

そこで、体内における膵β細胞を惹起する現象の分子機序を解明し、より簡便に膵β細胞の再生をもたらす治療法の開発を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

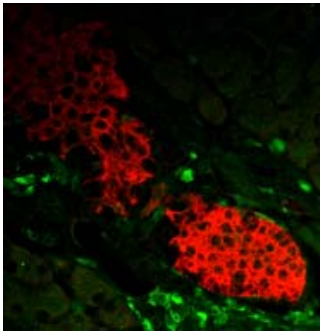
具体的には、骨髄移植後に膵島やその周囲に浸潤してくる骨髄由来細胞を取り出し、その細胞が発する遺伝子発現の解析を進めた。GFP トランスジェニックマウスを donor として骨髄を移植することで、移植骨髄を GFP でマークすることができる。



骨髄移植後のマウス膵を回収し、血管内にある血球細胞を十分にwash outした後、collagenaseを用いて、膵組織から各細胞を分離させ、GFPを指標としCell Sorterを用いてGFP陽性細胞を回収し、この細胞の同定と発現している遺伝子の解析を進めた。同時に、骨髄移植後マウスの膵組織からレーザーダイスекション法にてGFP陽性細胞を摘出し、この細胞の同定と発現している遺伝子解析を進めた。

4. 研究成果

STZ を投与し、骨髄移植を行うと膵島における膵β細胞の再生機転が働く（下図）。この状況下においては、移植した骨髄由来 GFP 細胞の lineage を同定した。



（赤：インスリン、
緑：GFP 陽性骨髄由来細胞）

また、再生している膵島やその周囲に集まる GFP 陽性細胞をレーザーマイクロディセクション法により切り出し、発現している遺伝子の網羅的解析を行った。

急性膵β細胞傷害後の膵β細胞再生を促す際に、発現している遺伝子を同定できたため、近く論文に投稿する予定である。

今後、この機序を利用することにより膵β細胞再生を目指した新しい糖尿病治療への応用につながる可能性が期待できる。このような自己の細胞を利用した膵β細胞再生治療では、ES 細胞の利用で問題とされるような倫理的問題は少なく、膵・膵島移植で必要とされる免疫抑制剤も不要であり、臨床面での

応用が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 2 件）

1) Regulation of pancreatic beta cell mass by neuronal signals from the liver.

Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Suzuki T, Kudo H, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Ishihara H, Niijima A, Nakazato M, Asano T, Minokoshi Y, Oka Y. Science.2008 Nov 21;322:1250-1254. 査読有

2) Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis.

Ishigaki Y Katagiri H, Gao J, Yamada T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Kaneko K, Ogihara T, Ishihara H, Sato Y, Takikawa K, Nishimichi N, Matsuda, H, Sawamura T, Oka Y. Circulation 2008 Jul 1;118:75-83. 査読有

〔学会発表〕（計 1 件）

長谷川豊、肥満による血圧上昇・インスリン抵抗性における血管内皮でのNF-κBの役

割、日本糖尿病学会年次学術集会、平成 20
年 5 月 24 日、東京

〔図書〕（計 2 件）

① 長谷川豊、片桐秀樹、診断と治療社、糖
尿病学 2008、67-74 項

② 長谷川豊、片桐秀樹、診断と治療社、2 型
糖尿病における膵 β 細胞研究の進歩、2008、
95-103 項

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長谷川 豊 (HASEGAWA YUTAKA)

東北大学・病院・助教

研究者番号：90451559

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

岡 芳知 (OKA YOSHITOMO)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：70175256

片桐 秀樹 (KATAGIRI HIDEKI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00344664