

令和 6 年 5 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19303

研究課題名（和文）自律神経シグナルを介した細胞量調節メカニズムの解明

研究課題名（英文）Regulatory mechanism of cell amount by autonomic nerve signals

研究代表者

今井 淳太（Imai, Junta）

東北大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80431500

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠時にはインスリン需要が増加し代償性に膵 細胞量が増加する一方で、出産後には膵 細胞量は元の量まで戻るが、その減少メカニズムは不明であった。研究代表者は妊娠・出産後の膵島にマクロファージが著明に浸潤していること、このマクロファージの浸潤を阻害すると出産後の膵 細胞量減少が抑制され元の量に戻らなくなるを見出した。さらに本課題において研究を進め、産後膵島にマクロファージが浸潤するメカニズムについて鍵となる分子をいくつか見出し、また、マクロファージが産後膵 細胞の減少に関わるメカニズムも明らかにし、論文として発表した(Developmental Cell 2023;58:1819-1829)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、体の状況に応じて膵 細胞の数が調節され、血糖値が正常に保たれる仕組みが明らかになった。一方、多くの糖尿病は膵 細胞の数が減ることによって発症することから、今回明らかになった膵 細胞を減らす仕組みが必要以上に働いてしまうと糖尿病の発症につながる可能性も考えられる。これらの関連について研究を進めることで糖尿病の予防法・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）：The amount of pancreatic  $\beta$ -cells increases compensatively due to increased insulin demand during pregnancy. On the other hand, the number of pancreatic  $\beta$ -cells returns to the original level after parturition, although the mechanism of this decrease was unknown. This researcher found that macrophages significantly infiltrate islets after parturition, and that inhibiting macrophage infiltration suppresses the decrease in pancreatic  $\beta$ -cell volume after parturition and prevents it from returning to the original levels. Further research on this topic revealed several key molecules for this mechanism of macrophage infiltration of postnatal pancreatic islets, as well as the mechanism by which macrophages are involved in the decrease in postnatal pancreatic  $\beta$ -cells. These results have been published in a scientific journal Developmental Cell (2023;58: 1819-1829).

研究分野：代謝学、内分泌学会

キーワード：膵 細胞 細胞量制御

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

臓器や組織の細胞は、環境や状況に応じ、最適な量に調節されている。たとえば、インスリン産生細胞である膵β細胞は、肥満や妊娠などのインスリン需要増加に対応するために増殖し増加する。一方、需要が低下すると元の量まで減少する。しかし、これらの際に細胞量が適切な量まで増加する機序や需要が低下した際の細胞量減少の機序は不明なままであった。

### 2. 研究の目的

研究代表者は、肥満によって全身のインスリン需要が増加した際に膵β細胞量を増やす神経ネットワーク経路を発見した。また、肝傷害後の修復早期の機序として、肝を支配する迷走神経による肝内マクロファージ制御による肝細胞増殖システムを発見した。しかし、これらの際に細胞量が適切な量まで増加する機序や需要が低下した際の細胞量減少の機序は不明なままであった。そこで、本研究提案では、マウス妊娠—出産モデルを用いて出産後に膵β細胞が減少し、生体内で需要に応じて組織の細胞量が調節されるメカニズムを解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

周産期における膵β細胞量を定量したところ、膵β細胞量は、妊娠末期に非妊娠時と比べ約2倍程度まで増加し、出産後速やかにその量は低下、出産後10日目でほぼ元の量となっていたことから、出産後膵β細胞量減少の詳細なメカニズムを検討していくこととした。まず、周産期の膵組織切片を用い、マクロファージマーカーであるIonized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba-1)の免疫組織染色を行った。その結果、出産後(5日目)においてのみ、膵島内のIba-1陽性面積が顕著に増加していた。CSF-1レセプター抗体を出産直後の母体に投与したところ、出産10日目でも膵β細胞量は減少せず、妊娠末期とほぼ同程度の量を維持していた。また、このCSF-1レセプター抗体を投与したマウスを絶食にし、24時間後に血糖値を測定すると、コントロール群と比べ有意に血糖値は低く、また約3割のマウスは低血糖となっていた。これより出産後膵島内で増加するマクロファージは膵β細胞量減少に関与すること、また出産後膵β細胞量が減少することは出産後母体マウスの低血糖を予防し、産後の糖代謝恒常性を維持する意味で重要な過程であることが明らかになった。

次に、出産後膵島内でマクロファージが増加するメカニズムを検証した。出産後の膵島でケモカインアレイによる網羅的な探索を行ったところ、C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10)の発現が増加していることを見出した。次に、CXCL10によって誘導される免疫細胞の同定を試み、フローサイトメトリーによる解析を行ったところ、CXCR3陽性の単球が出産後膵島で増加している結果が得られた。そこで周産期のマウスにCXCR3に対する抗体を投与したところ、膵島マクロファージの増加と膵β細胞量減少が抑制された。このことから膵β細胞のCXCL10分泌による、CXCR3陽性単球の膵島内浸潤が出産後の膵島内で増加するマクロファージ増加や、膵β細胞量減少に関与していることが示された。

さらに出産後膵島での解析を行ったところ、出産2日目で phosphatidyl serine (PS)を表出する

細胞が増加していることを見出した。そこで、出産直後から母体マウスに Annexin-V を連日投与した。すると、出産 10 日目での膵  $\beta$  細胞量は減少せず、妊娠末期の量を維持していた。次に、出産後の膵組織切片を用いて、共焦点顕微鏡により 3 次元の画像構築を行い、膵島内の画像的評価を行った。これによりマクロファージが、膵  $\beta$  細胞を貪食していることを捉えることに成功した。

最後に、膵  $\beta$  細胞内で CXCL10 発現が増加するメカニズム、すなわち膵  $\beta$  細胞量が減少する過程での、膵  $\beta$  細胞内の上流メカニズムを検討した。マウス膵  $\beta$  細胞株である MIN-6 細胞に HTR1D アゴニストを添加し遺伝子発現をみたところ、添加群で CXCL10 の発現が亢進することがわかった。さらに周産期のマウスに HTR1D アンタゴニストを投与したところ、出産 2 日目の膵島内における CXCL10 の発現増加が抑制され、周産出産 10 日目での膵  $\beta$  細胞量は減少せず、妊娠末期の量を維持していた。

#### 4 . 研究成果

研究代表者は妊娠・出産後の膵島にマクロファージが著明に浸潤していること、このマクロファージの浸潤を阻害すると出産後の膵  $\beta$  細胞量減少が抑制され元の量に戻らなくなることを見出した。さらに本課題において研究を進め、妊娠末期に膵  $\beta$  細胞でセロトニン受容体の一つ HTR1D の発現が増加し、HTR1D を介したセロトニンシグナルにより CXCL10 の発現が増加、

これにより膵島へと単球が遊走されマクロファージが増加し、この増加したマクロファージが PS を表出している膵  $\beta$  細胞を貪食し、出産後膵  $\beta$  細胞が急速に減少し低血糖を予防する、という複数の連続したステップにより、出産後における全身のインスリン必要量の減少に応じた膵  $\beta$  細胞量減少が進むメカニズムが明らかになった。これらの結果をまとめ、論文として発表した(Developmental Cell 2023;58:1819-1829)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Endo Akira, Imai Junta, Izumi Tomohito, Kawana Yohei, Sugawara Hiroto, Kohata Masato, Seike Junro, Kubo Haremaru, Komamura Hiroshi, Sato Toshihiro, Asai Yoichiro, Hosaka Shinichiro, Kodama Shinjiro, Takahashi Kei, Kaneko Keizo, Katagiri Hideki	4. 巻 58
2. 論文標題 Phagocytosis by macrophages promotes pancreatic cell mass reduction after parturition in mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Developmental Cell	6. 最初と最後の頁 1819 ~ 1829.e5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.devcel.2023.08.002	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 Sugawara Hiroto, Imai Junta, Yamamoto Junpei, Izumi Tomohito, Kawana Yohei, Endo Akira, Kohata Masato, Seike Junro, Kubo Haremaru, Komamura Hiroshi, Munakata Yuichiro, Asai Yoichiro, Hosaka Shinichiro, Sawada Shojiro, Kodama Shinjiro, Takahashi Kei, Kaneko Keizo, Katagiri Hideki	4. 巻 14
2. 論文標題 A highly sensitive strategy for monitoring real-time proliferation of targeted cell types in vivo	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-023-38897-5	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 Hirota Yushi, Kakei Yasumasa, Imai Junta, Katagiri Hideki, Ebihara Ken, Wada Jun, Suzuki Junichi, Urakami Tatsuhiko, Omori Takashi, Ogawa Wataru	4. 巻 15
2. 論文標題 A Multicenter, Open-Label, Single-Arm Trial of the Efficacy and Safety of Empagliflozin Treatment for Refractory Diabetes Mellitus with Insulin Resistance (EMPIRE-01)	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Diabetes Therapy	6. 最初と最後の頁 533 ~ 545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13300-023-01526-x	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 Takahashi Kei, Yamada Tetsuya, Hosaka Shinichiro, Kaneko Keizo, Asai Yoichiro, Munakata Yuichiro, Seike Junro, Horiuchi Takahiro, Kodama Shinjiro, Izumi Tomohito, Sawada Shojiro, Hoshikawa Kyoko, Inoue Jun, Masamune Atsushi, Ueno Yoshiyuki, Imai Junta, Katagiri Hideki	4. 巻 42
2. 論文標題 Inter-organ insulin-leptin signal crosstalk from the liver enhances survival during food shortages	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 112415 ~ 112415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2023.112415	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 Kohata Masato, Kodama Shinjiro, Yaoita Nobuhiro, Hosaka Shinichiro, Takahashi Kei, Kaneko Keizo, Imai Junta, Yasuda Satoshi, Katagiri Hideki	4. 巻 14
2. 論文標題 A case of fulminant type 1 diabetes and protein C deficiency complicated by deep vein thrombosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1005 ~ 1008
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.14020	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 Imai Junta	4. 巻 13
2. 論文標題 Identification of islet cell characteristics in humans with type2 diabetes by single cell sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1646 ~ 1648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13833	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 Sato Toshihiro, Kodama Shinjiro, Kaneko Keizo, Imai Junta, Katagiri Hideki	4. 巻 28
2. 論文標題 Type 1 Diabetes Mellitus Associated with Nivolumab after Second SARS-CoV-2 Vaccination, Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Emerging Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 1518 ~ 1520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3201/eid2807.220127	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 Kohata Masato, Imai Junta, Izumi Tomohito, Yamamoto Junpei, Kawana Yohei, Endo Akira, Sugawara Hiroto, Seike Junro, Kubo Haremaru, Komamura Hiroshi, Sato Toshihiro, Hosaka Shinichiro, Munakata Yuichiro, Asai Yoichiro, Kodama Shinjiro, Takahashi Kei, Kaneko Keizo, Katagiri Hideki	4. 巻 13
2. 論文標題 Roles of FoxM1 driven basal cell proliferation in maintenance of cell mass and glucose tolerance during adulthood	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1666 ~ 1676
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13846	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 Hatayama Satoko, Kodama Shinjiro, Kawana Yohei, Otake Sonoko, Sato Daiki, Horiuchi Takahiro, Takahashi Kei, Kaneko Keizo, Imai Junta, Katagiri Hideki	4. 巻 13
2. 論文標題 Two cases with fulminant type 1 diabetes that developed long after cessation of immune checkpoint inhibitor treatment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 1458 ~ 1460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13807	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 Kubo Haremaru, Sawada Shojiro, Satoh Michihiro, Asai Yoichiro, Kodama Shinjiro, Sato Toshihiro, Tomiyama Seitaro, Seike Junro, Takahashi Kei, Kaneko Keizo, Imai Junta, Katagiri Hideki	4. 巻 12
2. 論文標題 Insulin-like growth factor-1 levels are associated with high comorbidity of metabolic disorders in obese subjects; a Japanese single-center, retrospective-study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-23521-1	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 Komamura Hiroshi, Kawana Yohei, Imai Junta, Katagiri Hideki	4. 巻 14
2. 論文標題 Insulin allergy manifesting soon after COVID 19 vaccination (BNT162b2)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Diabetes Investigation	6. 最初と最後の頁 498 ~ 499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13969	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 今井 淳太
2. 発表標題 今後100年を見据えたインスリン治療の未来像
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今井 淳太
2. 発表標題 肥満モデル動物を用いた神経シグナルによる膵 細胞増殖機構の解明
3. 学会等名 第35回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今井 淳太
2. 発表標題 肝臓からの代謝情報内受容を介した膵 細胞制御による糖代謝恒常性維持機構
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Junta Imai
2. 発表標題 Vagal nerve signal-mediated regulation of pancreatic cells
3. 学会等名 第100回 日本生理学会記念大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学大学院医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野  
<http://www.diabetes.med.tohoku.ac.jp/>

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
---------	---------