

平成 22 年 5 月 13 日現在

研究種目：基盤研究 (A)  
 研究期間：2007～2010  
 課題番号：19209034  
 研究課題名 (和文) 過栄養時代の 2 型糖尿病における膵  $\beta$  細胞障害と適応機構  
 研究課題名 (英文) Pancreatic  $\beta$  cell impairment and adaptation of type 2 diabetes mellitus in overnutrition era  
 研究代表者  
 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

## 研究成果の概要 (和文)：

小胞体ストレス下にある WFS1 欠損マウスの膵  $\beta$  細胞では、翻訳抑制因子 4E-BP1 の発現が著増しており、慢性小胞体ストレス下で誘導される転写因子 ATF4 の制御下にあった。また臓器間代謝情報ネットワークにより膵  $\beta$  細胞を増殖させるという斬新な糖尿病治療法を見出した。マウス肝臓の ERK 経路を刺激すると、自律神経を使って、肝臓—脳—膵ラ氏島と代謝情報をリレーして膵  $\beta$  細胞が増殖した。

## 研究成果の概要 (英文)：

Pancreatic  $\beta$  cell mass contributes to the development of diabetes. We show that induction of 4E-BP1 promotes  $\beta$  cell survival under ER stress. The *Eif4ebp1* gene encoding 4E-BP1 was revealed to be a direct target of the transcription factor ATF4. We also found that hepatic activation of extracellular regulated kinase signaling induced pancreatic  $\beta$  cell proliferation through a neuronal-mediated relay of metabolic signals. Thus, inter-organ metabolic relay systems may serve as valuable targets in regenerative treatments for diabetes.

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	16,000,000	4,800,000	20,800,000
2008年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
2009年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
総計	38,200,000	11,460,000	49,660,000

## 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：①インスリン分泌 ②膵  $\beta$  細胞 ③小胞体ストレス

- |  |  |
|--|--|
| <p>1. 研究開始当初の背景</p> <p>(1) 2 型糖尿病患者では膵 <math>\beta</math> 細胞量が減少し、これはアポトーシスの増加による。</p> <p>(2) 小胞体ストレスで膵 <math>\beta</math> 細胞アポトーシ</p> | <p>ス・糖尿病が生じる。</p> <p>(3) 膵 <math>\beta</math> 細胞は通常状態でも小胞体ストレス下にある。</p> <p>(4) 臓器間の代謝情報ネットワークの存在:脂</p> |
|--|--|

肪組織、肝臓からの抗肥満、抗糖尿病シグナルが出る。

## 2. 研究の目的

2型糖尿病患者はなぜこれほどまでに増加しているのか？増加を防ぐためにはどうすればよいのか？

過栄養時代の2型糖尿病における膵β細胞障害と適応機構について下の2つの面から解明する。

- (1) 過栄養による膵β細胞の障害：インスリン分泌強要による小胞体ストレス
- (2) 過栄養への膵β細胞の適応：代謝情報シグナルネットワーク

## 3. 研究の方法

膵β細胞小胞体ストレス応答機構の中でWFS1はどこに位置するのかを追求するためにWFS1ノックアウトマウスと野生型マウスから膵ラ島を単離し、DNA microarrayを用いて発現に違いがある遺伝子を網羅的に見出す。さらに、WFS1に結合して機能を調節する蛋白が存在する可能性は高い。そこで、膵β細胞株MIN6よりyeast two hybrid法用のplasmid cDNA libraryを作り、yeast two hybrid法を用いてN端あるいはC端に結合する蛋白をクローニングする。また、過栄養時に大きく代謝状態が変動する臓器(組織)、つまり、肝臓や脂肪組織に後天的に遺伝子導入を行い、その一臓器(組織)のみで糖代謝・脂質代謝・インスリンシグナルなどを変化させ、膵ラ島インスリン分泌に与える影響を解析する。

## 4. 研究成果

現代の飽食・肥満・運動不足は膵β細胞にインスリン分泌の増加を強要する。これは膵β細胞に小胞体ストレスによるアポトーシスをもたらすことから、2型糖尿病の発症機序として、小胞体ストレスによる膵β細胞の減少が注目される。本研究では、小胞体ストレス下にあるWFS1欠損マウスの膵β細胞では、翻訳抑制因子4E-BP1の発現が著増しており、慢性小胞体ストレス下で誘導される転写因子ATF4の制御下にあることを明らかにした。4E-BP1がないと膵β細胞は小胞体ストレス下での生存能が低下する。WFS1欠損マウスあるいはAkitaマウスでさらに4E-BP1を欠損させると、β細胞の減少がさらに促進され血糖も悪化しことより、4E-BP1は、慢性の小胞体ストレス下で発現が誘導され膵β細胞を保護していることを世界で初めて見出した。また臓器間代謝情報ネットワークにより膵β細胞を増殖させるという斬新な糖尿病治療法を見出した。マウス肝臓のERK (extracellular signal regulated

kinase) 経路を刺激すると、自律神経を使って、肝臓—脳—膵ラ氏島と代謝情報をリレーして膵β細胞が増殖した。我々はWFS1が動脈硬化にも関与していることを見出した。WFS1欠損マウスでは、カフモデルでのネオインティマの形成による動脈硬化と高コレステロールによる動脈硬化のいずれもが促進された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15件)

1. Takahashi R, Ishihara H, Takahashi K, Tamura A, Yamaguchi S, Yamada T, Katagiri H, Oka Y. Efficient and controlled gene expression in mouse pancreatic islets by arterial delivery of tetracycline-inducible adenoviral vectors. *J Mol Endocrinol* 38:127-136, 2007. 査読有
2. Gao J, Katagiri H, Ishigaki Y, Yamada T, Ogihara T, Imai J, Uno K, Hasegawa Y, Kanzaki M, Yamamoto T, Ishibashi S, Oka Y. Involvement of apolipoprotein E in excess fat accumulation and insulin resistance. *Diabetes* 56: 24-33, 2007. 査読有
3. Hasegawa Y, Ogihara T, Yamada T, Ishigaki Y, Imai J, Uno K, Gao J, Kaneko K, Ishihara H, Sasano H, Nakauchi H, Oka Y, Katagiri H. Bone marrow (BM) transplantation promotes {beta} cell regeneration after acute injury through BM cell mobilization. *Endocrinology* 148: 2006-2015, 2007. 査読有
4. Yamaguchi S, Ishihara H, Yamada T, Tamura A, Usui M, Tominaga R, Munakata Y, Satake C, Katagiri H, Tashiro F, Aburatani H, Tsukiyama-Kohara K, Miyazaki J, Sonenberg N, Oka Y. ATF4-mediated induction of 4E-BP1 contributes to pancreatic β cell survival under endoplasmic reticulum stress. *Cell Metabolism* 7: 269-276, 2008. 査読有
5. Kato T, Ishiwata M, Yamada K, Kasahara T, Kakiuchi C, Iwamoto K, Kawamura K, Ishihara H, Oka Y. Behavioral and gene expression analyses of WFS1 knockout mice as a possible animal model of mood disorder. *Neuroscience Research* 61: 143-158, 2008. 査読有
6. 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. Impact of plasma oxidized low-density lipoprotein removal on atherosclerosis. *Circulation* 118: 75-83, 2008. 査読有
7. Akiyama M, Hatanaka M, Ohta Y, Ueda K, Yanai A, Uehara Y, Tanabe K, Tsuru M, Miyazaki M, Saeki S, Saito T, Shinoda K, Oka Y, Tanizawa Y. Increased insulin demand promotes while pioglitazone prevents pancreatic beta cell apoptosis in Wfs1 knockout mice. *Diabetologia* 52(4): 653-663, 2009. 査読有
8. Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Suzuki T, Kudo H, Uno K, Hasegawa Y, Gao J, Kaneko K, Ishihara H, Nijima A, Nakazato M, Asano T, Minokoshi Y, Oka Y. Regulation of pancreatic  $\beta$  cell mass by neuronal signals from the liver. *Science* 322: 1250-1254, 2008. 査読有
9. Tokita A, Ishigaki Y, Okimoto H, Hasegawa H, Koiwa Y, Kato M, Ishihara H, Hinokio Y, Katagiri H, Kanai H, Oka Y. Carotid arterial elasticity is a sensitive atherosclerosis value reflecting visceral fat accumulation in obese subjects. *Atherosclerosis* 206: 168-172, 2009. 査読有
10. Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Circulating oxidized LDL - a biomarker and a pathogenic factor. *Current Opinion in Lipidology* 20: 363-369, 2009. 査読有
11. Imai J, Yamada T, Saito T, Ishigaki Y, Hinokio Y, Kotake H, Oka Y, Katagiri H. Eradication of insulin resistance. *Lancet* 374: 264, 2009. 査読有
12. Imai J, Oka Y, Katagiri H. Identification of a novel mechanism regulating  $\beta$ cell mass: Neuronal relay from the liver to pancreatic  $\beta$ cells. *Islet* 1: 75-77, 2009. 査読有
13. Akiyama M, Hatanaka M, Ohta Y, Ueda K, Yanai A, Uehara Y, Tanabe K, Tsuru M, Miyazaki M, Saeki S, Saito T, Shinoda K, Oka Y, Tanizawa Y. Increased insulin demand promotes while pioglitazone prevents pancreatic beta cell apoptosis in Wfs1 knockout mice. *Diabetologia* 52: 653-663, 2009. 査読有
14. Kaneko K, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H. Obesity Alters Circadian Expressions of Molecular Clock Genes in the Brainstem. *Brain Res* 1263: 58-68, 2009. 査読有
15. Ogihara T, Katagiri H, Yamada T, Kudo H, Imai J, Ishigaki Y, Hinokio Y, Yamagiwa Y, Ueno Y, Shimosegawa T, Oka Y. Peginterferon (PEG-IFN) plus ribavirin combination therapy, but neither interferon nor PGE-IFN alone, induced type 1 diabetes in a patient with chronic hepatitis C. *Internal Medicine* 48: 1387-1390, 2009. 査読有
- [学会発表] (計 15件)
1. 石原 寿光、山口 賢、岡 芳知、膝 $\beta$ 細胞量の調節におけるmRNA翻訳制御の役割、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、2008 年 5 月 22 日-24 日、東京
  2. 宇野 健司、山田 哲也、岡 芳知、片桐 秀樹、肝からの神経を介した臓器間ネットワークとメタボリックシンドローム、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、2008 年 5 月 22 日-24 日、東京
  3. 高 俊弘、片桐 秀樹、岡 芳知 他 14 名、動脈硬化発症・進展における小胞体ストレス応答の役割、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、2008 年 5 月 22 日-24 日、東京
  4. 富永 竜、石原 寿光、岡 芳知 他 6 名、膝 $\beta$ 細胞における小胞体ストレス応答と酸化ストレス応答の特徴、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、2008 年 5 月 22 日-24 日、東京
  5. 佐竹 千尋、石原 寿光、岡 芳知 他 6 名、翻訳抑制因子 4E-BP1 は小胞体ストレス応答転写因子 ATF4 の直接ターゲットである、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、2008 年 5 月 22 日-24 日、東京
  6. 山口 賢、石原 寿光、岡 芳知 他 7 名、翻訳抑制因子 4E-BP1 は、慢性的な小胞体ストレス下の膝 $\beta$ 細胞において、翻訳抑制を介して細胞を保護する、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、2008 年 5 月 22 日-24 日、東京
  7. 石垣 泰、片桐 秀樹、岡 芳知 他 14 名、インスリン抵抗性におけるCHOPの役割の検討、第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会、2008 年 5 月 22 日-24 日、東京
  8. 今井 淳太、片桐 秀樹、岡 芳知、(若手研究奨励賞審査講演) 肝臓におけるERK経路活性化は膵島再生を促進する、第 82 回日本内分泌学会学術総会、2009 年 4 月 23 日 - 25 日、前橋
  9. 宇野 健司、片桐 秀樹、山田 哲也、石垣 泰、今井 淳太、長谷川 豊、高 俊

- 弘、金子 慶三、齋藤 徳郎、鈴木 俊伸、荻原 健英、岡 芳知、肝からの神経を介した、肥満に伴う高血圧の発症機序、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、2009年5月21日 - 24日、大阪
10. 金子 慶三、片桐 秀樹、山田 哲也、荻原 健英、石垣 泰、今井 淳太、宇野 健司、長谷川 豊、澤田正二郎、高 俊弘、鈴木 俊伸、齋藤 徳郎、突田 壮平、高橋 圭、檜尾 好徳、岡 芳知、肥満による延髄孤束核における概日リズムの変調、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、2009年5月21日 - 24日、大阪
11. 今井 淳太、片桐 秀樹、荻原 健英、石垣 泰、山田 哲也、宇野 健司、長谷川 豊、高 俊弘、金子 慶三、鈴木 俊伸、齋藤 徳郎、突田 壮平、高橋 圭、檜尾 好徳、岡 芳知、自律神経を介した肝臓-膵β細胞連関による膵β細胞増殖機構、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、2009年5月21日 - 24日、大阪
12. 鈴木 俊伸、今井 淳太、片桐 秀樹、荻原 健英、石垣 泰、山田 哲也、宇野 健司、長谷川 豊、澤田正二郎、高 俊弘、金子 慶三、齋藤 徳郎、突田 壮平、高橋 圭、檜尾 好徳、岡 芳知、IL-6の持つ糖反応性インスリン分泌促進作用とそのメカニズムについて、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、2009年5月21日 - 24日、大阪
13. 薄井 正寛、石原 寿光、鈴木千登世、近藤 敬一、丹治 泰裕、富永 竜、佐竹 千尋、山口 賢、石垣 泰、檜尾 好徳、片桐 秀樹、森 和俊、岡 芳知、膵β細胞におけるATF6α欠損マウスを用いた検討、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、2009年5月21日 - 24日、大阪
14. Keizo Kaneko, Tetsuya Yamada, Yoshitomo Oka, Hideki Katagiri. Obesity and Insulin Resistance Alter Circadian Expressions of Molecular Clock Genes in the Brainstem. 第69回米国糖尿病学会、2009年6月5日 - 9日、ニューオーリンズ(アメリカ)
15. 石垣 泰、鵜田 藍、片桐 秀樹、岡 芳知、超音波測定による頸動脈血管弾性は内臓肥満に伴う早期動脈硬化を評価できる、第2回日本肥満症治療学会学術集会、2009年7月10日 - 11日、東京

[産業財産権]

○出願状況 (計 1件)

1. 名称: Method For Enhancing Pancreatic Beta Cell Proliferation, Increasing Serum Insulin Concentration, Decreasing Blood Glucose Concentration And Treating And/Or Preventing

Diabetes.

発明者: 片桐 秀樹、岡 芳知、今井 淳太  
権利者: 東北大学

番号: 12/165,859

出願年月日: 2008年7月1日

国内外の別: 国外(米国)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

石原 寿光 (ISHIHARA HISAMITSU)

日本大学・医学部内科学系・教授

研究者番号: 60361086

山田 哲也 (YAMADA TETSUYA)

東北大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号: 90400374

石垣 泰 (ISHIGAKI YASUSI)

東方大学・病院・講師

研究者番号: 50375002