

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K16183

研究課題名（和文）迷走神経シグナルによる膵 細胞増殖機構の三次元的解析

研究課題名（英文）Three dimensional analysis of beta cell proliferation induced by the vagal signals

研究代表者

山本 淳平（Yamamoto, Junpei）

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：40754924

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）：本研究は迷走神経シグナルによる 細胞増殖機構の詳細な解明を目的とした。迷走神経可視化マウスを作製し組織透明化技術を用いて膵臓の三次元的検討を行うと、迷走神経は膵島に近接する神経節間を連続して投射していた。光遺伝学的手法により迷走神経を選択的に活性化できるマウスを作製し検討を行うと、急性の活性化では膵臓性インスリン分泌が亢進し、慢性の活性化では膵 細胞増殖が誘導された。さらにインスリン欠乏性糖尿病モデルマウスにおいて迷走神経活性化による糖尿病予防効果が確認され、膵内分泌組織の機能・適応機構における迷走神経の重要性と、新しい糖尿病治療法としての迷走神経活性化療法の有効性が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、研究代表者の所属研究室が見出した迷走神経シグナルによる細胞増殖・組織適応機構の詳細について、膵内迷走神経系の三次元的構造を解明するとともに、迷走神経の直接的な活性化が膵 細胞増殖を誘導し、糖尿病発症予防効果を示すことを明らかにした。1型糖尿病のみならず2型糖尿病においても膵 細胞量の相対的な減少が病態基盤を形成していることが知られており、本研究により示された迷走神経活性化による膵 細胞増殖機構が、糖尿病の根治療法に応用されることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We explored the mechanisms of vagal signal-mediated adaptive β -cell proliferation which is involved in β -cell mass increments during obesity development. First, we generated vagal nerve-visualized mouse and analyzed three-dimensional anatomy of the pancreas, applying a tissue-clearing technology. We found that pancreatic parasympathetic ganglia adjacent to distinct islets seemed to be connected to each other by the same vagal fibers. Next, we developed in vivo optogenetic vagal nerve stimulation methods. Acute vagal activation enhanced glucose stimulated insulin secretion, and chronic vagal activation induced β -cell proliferation and thereby increasing β -cell mass. Moreover, vagal activation prevented elevation of blood glucose in insulin-deficient diabetic model mice. We clarified the importance of vagal nerves in control of both functions and volume of β -cells, and showed the potential of vagal-nerve activations as a novel therapeutic option for insulin-deficient diabetes.

研究分野：代謝学

キーワード：迷走神経 膵 細胞 糖尿病 再生医療 オプトジェネティクス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

最近 20 年ほどの研究によって、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産生細胞である膵 β 細胞量の減少がその病態に多大な影響を与えていることが知られてきた。生体において、肥満などのインスリン抵抗性が生じる際には血糖値の上昇を抑制すべく、生理的に膵 β 細胞量が増加しインスリン分泌を増加させる代償機構が働くことが知られている。この代償機構の詳細は未だ明らかになっていないが、それを解明し応用することができれば生理的機構を用いた膵 β 細胞再生治療につながり得ることから、精力的に研究が行われている。

研究代表者の所属研究室では、この代償性膵 β 細胞増殖が、肝臓-膵 β 細胞間神経ネットワーク経路を介したシグナルによって制御されていることを発見した。これは、肥満に伴う肝臓の extracellular-signal regulated kinase (ERK) 経路の活性化が内臓神経求心路-中枢神経-迷走神経遠心路という神経経路を介して膵 β 細胞増殖を誘導しており、この神経ネットワーク経路の活性化がインスリン欠乏性モデルマウスの膵 β 細胞量を回復させ糖代謝を改善することから、糖尿病治療に応用できる可能性を示したものである (Science 22: 1250, 2008)。研究代表者はこの神経ネットワーク経路の詳細な分子機序について検討を行い、膵臓内迷走神経節の多くが膵島に近接して存在し、肥満の際には複数の迷走神経因子が同時に膵 β 細胞に直接作用することで、膵 β 細胞内の Forkhead box M1 (FoxM1) 依存性に膵 β 細胞増殖を惹起するという分子メカニズムを明らかにした (Nat Commun 8: 1930, 2017)。さらに研究代表者の所属研究室では、肝臓の臓器傷害後に、迷走神経からのシグナルが肝内在性マクロファージ(クッパー細胞)の活性化が惹起され、それにより肝細胞の FoxM1 が活性化することで早期の臓器再生が誘導されるという、迷走神経を起点とした肝臓の臓器再生メカニズムを明らかにした (Nat Commun 9: 5300, 2018)。

こうした成果から、迷走神経が膵 β 細胞や肝細胞において組織適応・修復機構に深く関与していることが明らかになってきたが、その詳細なメカニズムは未解明な部分が多く残されている。

2. 研究の目的

本研究では、臓器内における迷走神経の三次元的な解析を行いその細胞選択性を明らかにするとともに、実際に迷走神経の活性化によって細胞増殖を引き起こすことが可能かどうかを検討することにより、迷走神経シグナルによる組織適応・修復機構のさらなる解明を目的とした。

3. 研究の方法

具体的な研究内容と方法は以下の通りである。

(1) 膵臓内迷走神経の三次元的解析：迷走神経可視化マウスを作成し、臓器透明化技術を用いて膵臓を透明化することで迷走神経および迷走神経節を可視化し、その走行や分布について検討した。

(2) 迷走神経活性化による膵細胞機能および膵細胞増殖への影響の解析：光遺伝学的手法を応用し光刺激によって迷走神経を選択的に活性化できるマウスを作成した。このマウスを用い、迷走神経を活性化させた際のインスリン分泌と膵 β 細胞増殖について検討した。

(3) 迷走神経活性化による糖代謝改善効果の検証：(2)と同様のマウスを用い、迷走神経の活性化が全身の糖代謝に与える影響について検討した。

4. 研究成果

(1) 迷走神経可視化マウスを作成し、臓器透明化技術を用いて迷走神経の走行、迷走神経節の三次元的検討を行ったところ、迷走神経線維束は個々の膵島に近接する迷走神経節をつなぐように連続して投射していることが見出された。このことから、個々の膵島は全く単独で働いているわけではなく、迷走神経が情報を統制し、各々の膵島が協調して機能していることが示唆された。

(2) 光刺激により迷走神経を活性化できるマウスを作製し、迷走神経の選択的活性化を行った。具体的には、光ファイバーを用いた横隔膜下迷走神経の刺激法に加えて、膵臓に分布する迷走神経への選択性をより高める刺激法の開発に成功し、これらの方法で検討を行ったところ、急性の迷走神経活性化によって糖負荷時のインスリン分泌が亢進し、慢性の迷走神経活性化によって膵β細胞増殖が誘導され膵β細胞量が増加した。

(3) 迷走神経活性化により増加した膵β細胞が機能を有するかどうか検証するため、ストレプトゾシン誘導性インスリン欠乏性糖尿病モデルマウスに対して迷走神経活性化を施したところ、慢性の迷走神経活性化により血糖値の上昇を予防する効果が確認された。

以上(1)～(3)の成果から、迷走神経は各々の迷走神経節の情報を統制して膵内分泌組織の機能・適応機構に関わっていること、迷走神経の直接的活性化によって生理的な組織適応機構を利用した膵β細胞増殖を誘導できること、さらには迷走神経活性化療法がまったく新しい糖尿病治療法となり得ることが明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1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 山本淳平、片桐秀樹	4. 巻 93
2. 論文標題 臓器間神経ネットワークによる個体レベルでの代謝調節システム	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 141 ~ 145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 山本淳平、今井淳太、片桐秀樹	4. 巻 12
2. 論文標題 膵 細胞との臓器間ネットワーク	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊糖尿病	6. 最初と最後の頁 47 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 山本淳平	4. 巻 131
2. 論文標題 肝臓-膵 細胞間神経ネットワークによる膵 細胞増殖制御の分子機構の解明	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 東北医学雑誌	6. 最初と最後の頁 40-42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 5
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 川名洋平、今井淳太、片桐秀樹
2. 発表標題 オプトジェネティクス的手法を用いた迷走神経刺激による膵 細胞増殖メカニズムの解明
3. 学会等名 第41回日本肥満学会・第38回日本肥満症治療学会学術集会 シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川名洋平、今井淳太、井泉知仁、森澤陽介、山本淳平、遠藤彰、菅原裕人、木幡将人、山中章弘、松井広、片桐秀樹
2. 発表標題 光遺伝学的迷走神経刺激はグルコース応答性インスリン分泌を増強し膵 細胞増殖を誘導する
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

1. 発表者名 井泉知仁、今井淳太、山本淳平、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
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
---------	---------