

令和 5 年 5 月 12 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08865

研究課題名（和文）PIP2によるKATPチャネル・インスリン分泌制御ならびに糖尿病治療への応用

研究課題名（英文）Regulation of KATP channel and insulin secretion by PIP2 and its application to diabetes treatment

研究代表者

下村 健寿（Shimomura, Kenju）

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：90636226

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：野生型のチャネルにおいてPIP2のチャネル開口作用は確認されたが、GPCRを介したKATPチャネル活性に与える影響は限定的であった。一方で新生児糖尿病を誘発する変異型のKATPチャネルにおいてはPIP2によるKATPチャネル活性制御が野生型に比べて顕著であることが示唆された。PIP2は2型糖尿病より遺伝子変異に伴う新生児糖尿病のような特殊な病態において治療標的となりうる可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

内向き整流静カリウムチャネルはKATPチャネルのチャネルポアを構成するKir6.2に限らずほかのサブタイプにおいてもPIP2によって開口することは知られている。しかし、本研究成果は細胞内の生理的状態下においてはPIP2量の制御が困難であること、またSUR1を加えたKATPチャネル全体で見ると活性に変化を与えにくいことが明らかとなった。しかし新生児糖尿病などKATPチャネルが変異によって活性が変わっている場合においてはPIP2のチャネル開閉制御は顕著となる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Although the channel-opening effect of PIP2 was confirmed in wild-type channels, its effect on GPCR-mediated KATP channel activity was limited. On the other hand, the regulation of KATP channel activity by PIP2 was more prominent in the mutant KATP channels that induce neonatal diabetes than in the wild type, suggesting that PIP2 may be a potential therapeutic target in specific conditions such as neonatal diabetes associated with genetic mutations rather than type 2 diabetes mellitus.

研究分野：インスリン分泌機序

キーワード：KATPチャネル インスリン分泌 新生児糖尿病 電気生理

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵細胞に存在する K_{ATP} チャンネルの閉鎖はインスリン分泌を促すことからその閉鎖薬である SU 剤は糖尿病治療薬として長年臨床で用いられてきたが近年は低血糖などの副作用の誘発から敬遠されている。しかし、日本人の糖尿病の発症機序はインスリン分泌不全型が大多数を占めていることが知られており、インスリン分泌を調整する K_{ATP} チャンネルは日本人糖尿病患者の治療標的として無視することはできない。 K_{ATP} チャンネルの開閉は細胞内 ATP によって制御されることが知られているが、もうひとつの K_{ATP} チャンネル開閉制御因子である PIP_2 に関することは不明の点が多かった。GPCR シグナルは PIP_2 量の調整に関与しており K_{ATP} チャンネル開閉制御の関連性インスリン分泌において PIP_2 の果たす生理的役割を明らかにすることは新たなインスリン分泌制御の可能性として期待された

2. 研究の目的

本研究は GPCR (特に G_q 共役型) 受容体シグナルが K_{ATP} チャンネル制御を介してインスリン分泌を制御するという概念を打ち出す研ことを目的とした。

本研究は未だにその生理的機能においても不明の点が多い PIP_2 による K_{ATP} チャンネル制御の機序を明らかにすることを目指した。

高齢化社会の到来ならびに糖尿病患者のさらなる増加が見込まれる現代において、 PIP_2 を治療標的とする新たな糖尿病治療を目指す臨床への還元の基本データを得ることを目標とした。

3. 研究の方法

K_{ATP} チャンネルに対する PIP_2 の制御機序について明らかとするためパッチクランプ法にて PIP_2 の添加時のチャンネル活性を測定。

変異型 K_{ATP} チャンネル発現細胞を作成し、パッチクランプ法にて PIP_2 関連の電気生理学的活性を測定。

細胞膜上の PIP_2 濃度を調整する GPCR 刺激 (本研究ではオキシトシン受容体を標的とした) を介した K_{ATP} チャンネルに対する PIP_2 の制御機序をパッチクランプ法で測定。

4. 研究成果

野生型のチャンネルにおいて PIP_2 のチャンネル開口作用は確認されたが、GPCR を介した K_{ATP} チャンネル活性に与える影響は限定的であった。本研究では $Kir6.2$ に注目して研究しているが、 $SUR1$ の影響が指摘されていることから、今後、 $SUR1$ の PIP_2 結合部位への影響も視野に入れることが重要であることが示唆された。

一方で新生児糖尿病を誘発する変異型の K_{ATP} チャンネルにおいては PIP_2 による K_{ATP} チャンネル活性制御が野生型に比べて顕著であることが示唆された。

本研究において使用した変異型 K_{ATP} チャンネルはチャンネルポアを構成する $Kir6.2$ における R50P 型変異であり、本変異は新生児糖尿病の中でも重篤な神経症状 (てんかん、精

神発育遅滞、低筋力、自閉症など)を併発する DEND 症候群型変異である。

このチャネルを inside-out 状態で電気生理学的にパッチクランプ法で測定すると急激かつ大きな rundown が発生することを確認した。

Run-down 現象は細胞膜の PIP2 が急速に失われることによって起きると考えられていることから、R50P 変異の K_{ATP} チャネルには PIP2 によるチャネル開閉制御機序が大きく関与していることが強く示唆された。

本研究成果は SU 剤のみしか現時点では存在しない DEND 症候群の治療法に新たな治療薬の可能性を提示した可能性があると思われる。一般的にオキシトシンは自閉症に有効であることが報告されているが、本研究成果からオキシトシンが PIP2 を介して脳における K_{ATP} チャネル制御に関与している可能性が否定できないことを示している。さらなる検討が必要と思われる。

また、Kir6.2 の PIP2 結合についても不明の点が指摘されているが、本研究成果は 50 番目のアルギニンが PIP2 結合部位になんらかの寄与をしていることが強く示唆された。

臨床還元の観点においても、PIP2 は 2 型糖尿病より遺伝子変異に伴う新生児糖尿病のような特殊な病態において治療標的となりうる可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Yuko Maejima, Shoichiro Horita, Shoko Yokota, Megumi Yamachi, Masaru Shimizu, Tomoyuki Ono, Zhiquian Yu, Hiroaki Tomita, Kenju Shimomura	4. 巻 120
2. 論文標題 Surface translocation of Kir2.1 channel induces IL-1 secretion in microglia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Cell Neuroscience	6. 最初と最後の頁 103734
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 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 Fujiwara Makoto, Shimizu Masaru, Maejima Yuko, Shimomura Kenju	4. 巻 15
2. 論文標題 Efficacy of SGLT2 inhibitors as additional treatment in Japanese type 2 diabetic patients: second or third choice?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Research Notes	6. 最初と最後の頁 120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13104-022-06010-6	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 Maejima Yuko, Yokota Shoko, Shimizu Masaru, Horita Shoichiro, Kobayashi Daisuke, Hazama Akihiro, Shimomura Kenju	4. 巻 18
2. 論文標題 The deletion of glucagon-like peptide-1 receptors expressing neurons in the dorsomedial hypothalamic nucleus disrupts the diurnal feeding pattern and induces hyperphagia and obesity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrition & Metabolism	6. 最初と最後の頁 58
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12986-021-00582-z	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 Zhao Jingmin, Tan Chengbo, Imai Ryota, Ukon Naoyuki, Shimoyama Saki, Maejima Yuko, Omiya Yuji, Takahashi Kazuhiro, Ito Hiroshi, Nan Guangxian, Zhao Songji, Shimomura Kenju	4. 巻 11
2. 論文標題 Evaluation of organ glucose metabolism by 18F-FDG accumulation with insulin loading in aged mice compared with young normal mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7421
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-86825-8	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 Horita Shoichiro, Ono Tomoyuki, Gonzalez-Resines Saul, Ono Yuko, Yamachi Megumi, Zhao Songji, Domene Carmen, Maejima Yuko, Shimomura Kenju	4. 巻 11
2. 論文標題 Structure based analysis of KATP channel with a DEND syndrome mutation in murine skeletal muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86121-5	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 Zhao Jingmin, Tan Chengbo, Imai Ryota, Ukon Naoyuki, Shimoyama Saki, Maejima Yuko, Omiya Yuji, Takahashi Kazuhiro, Ito Hiroshi, Nan Guangxian, Zhao Songji, Shimomura Kenju	4. 巻 11
2. 論文標題 Evaluation of organ glucose metabolism by 18F-FDG accumulation with insulin loading in aged mice compared with young normal mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 7421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86825-8	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 Horita Shoichiro, Ono Tomoyuki, Gonzalez-Resines Saul, Ono Yuko, Yamachi Megumi, Zhao Songji, Domene Carmen, Maejima Yuko, Shimomura Kenju	4. 巻 11
2. 論文標題 Structure based analysis of KATP channel with a DEND syndrome mutation in murine skeletal muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 6668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-86121-5	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 該当する

1. 著者名 Shimazaki Sho, Kuroda Junko, Shimomura Kenju, Misaka Shingen	4. 巻 61
2. 論文標題 Urinary Excretion of Nadolol as a Possible In Vivo Probe for Drug Interactions Involving P Glycoprotein	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 799 ~ 805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcph.1812	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 Iseki Yuzo, Ono Yuko, Hibi Chihiro, Tanaka Shoko, Takeshita Shunya, Maejima Yuko, Kurokawa Junko, Murakawa Masahiro, Shimomura Kenju, Sakamoto Kazuho	4. 巻 376
2. 論文標題 Opening of Intermediate Conductance Ca ²⁺ -Activated K ⁺ Channels in C2C12 Skeletal Muscle Cells Increases the Myotube Diameter via the Akt/Mammalian Target of Rapamycin Pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	6. 最初と最後の頁 454 ~ 462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/jpet.120.000290	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 Horiiai Machi, Otsuka Ayano, Hidema Shizu, Hiraoka Yuichi, Hayashi Ryotaro, Miyazaki Shinji, Furuse Tamio, Mizukami Hiroaki, Teruyama Ryoichi, Tamura Masaru, Bito Haruhiko, Maejima Yuko, Shimomura Kenju, Nishimori Katsuhiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Targeting oxytocin receptor (Oxtr)-expressing neurons in the lateral septum to restore social novelty in autism spectrum disorder mouse models	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 22173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-79109-0	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 Shimizu Masaru, Manome Taizo, Kumami Masumi, Matsumura Kouzou, Kanai Kazuaki, Shimomura Kenju, Maejima Yuko	4. 巻 12
2. 論文標題 Detection of NUCB2/nesfatin-1 in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Aging	6. 最初と最後の頁 24134 ~ 24140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.202287	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 Oduori Okechi S., Murao Naoya, Shimomura Kenju, Takahashi Harumi, Zhang Quan, Dou Haiqiang, Sakai Shihomi, Minami Kohtaro, Chanclon Belen, Guida Claudia, Kothegala Lakshmi, Tol? Johan, Maejima Yuko, Yokoi Norihide, Minami Yasuhiro, Miki Takashi, Rorsman Patrik, Seino Susumu	4. 巻 130
2. 論文標題 Gs/Gq signaling switch in cells defines incretin effectiveness in diabetes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 6639 ~ 6655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI140046	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 Misaka Shingen, Ono Yuko, Uchida Atsushi, Ono Tomoyuki, Abe Osamu, Ogata Hiroshi, Sato Hideyuki, Suzuki Masahiko, Onoue Satomi, Shikama Yayoi, Shimomura Kenju	4. 巻 14
2. 論文標題 Impact of Green Tea Catechin Ingestion on the Pharmacokinetics of Lisinopril in Healthy Volunteers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Science	6. 最初と最後の頁 476 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cts.12905	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 Hidema Shizu, Kikuchi Shohei, Takata Ryoji, Yanai Takaaki, Shimomura Kenju, Horie Kengo, Nishimori Katsuhiko	4. 巻 84
2. 論文標題 Single administration of resveratrol improves social behavior in adult mouse models of autism spectrum disorder	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2207 ~ 2214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1794783	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 Maejima Yuko, Yokota Shoko, Horita Shoichiro, Shimomura Kenju	4. 巻 17
2. 論文標題 Early life high-fat diet exposure evokes normal weight obesity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrition & Metabolism	6. 最初と最後の頁 2020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12986-020-00464-w	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 Misaka Shingen, Abe Osamu, Ono Tomoyuki, Ono Yuko, Ogata Hiroshi, Miura Itaru, Shikama Yayoi, Fromm Martin F., Yabe Hirooki, Shimomura Kenju	4. 巻 86
2. 論文標題 Effects of single green tea ingestion on pharmacokinetics of nadolol in healthy volunteers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Clinical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 2314 ~ 2318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcp.14315	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------