

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K16348

研究課題名（和文）ヒト膵島における嗅覚受容体を介したインスリン分泌機構の解明

研究課題名（英文）The mechanism of insulin secretion via olfactory receptor in human islets

研究代表者

宗像 佑一郎（Munakata, Yuichiro）

東北大学・医学系研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：60747070

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：研究代表者は、ヒト膵島に異所性に発現する嗅覚受容体の糖代謝における役割や病態への関与を解明するとともに、糖尿病の治療応用へ向けた戦略開発につなげることを目的として検討を進めた。ヒト嗅覚受容体のOR2A7、OR5K2、OR2C1がヒト膵島に発現することが明らかとなった。しかし、ヒト膵臓の組織を用いた検討では、いずれも膵細胞とは異なる膵島細胞に発現しており、これらの嗅覚受容体は少なくともヒト膵島において直接的なインスリン分泌の調節に関与しないことが示唆された。ヒト膵臓における嗅覚受容体の役割を解明するために更なる検討が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の結果からは、当初期待していたヒト膵細胞における嗅覚受容体を介したインスリン分泌機構の存在を明らかにすることはできなかった。しかし、複数の嗅覚受容体がヒト膵島に発現しており、その中には糖代謝に関連する細胞に発現する嗅覚受容体もあることが示唆された。本研究の成果として、ヒトの嗅覚受容体はマウスの嗅覚受容体とは糖代謝調節機構における役割が異なる可能性が示唆された。ヒト膵島に発現する嗅覚受容体の糖代謝における役割の解析が進むことで糖尿病の治療標的となりうるものが期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we examined whether the olfactory receptors expressed in human pancreatic islets modulate glucose metabolism.

We revealed the expression of human olfactory receptors, such as OR2A7, OR5K2 and OR2C1, in human pancreatic islets. However, in study using human pancreatic tissues, there is the expression of these olfactory receptors in islet cells different from pancreatic β -cells, suggesting that they are not directly involved in regulating insulin secretion, at least in human pancreatic islets.

Further investigation was considered necessary to elucidate the role of olfactory receptors in the human pancreas.

研究分野：糖尿病

キーワード：インスリン分泌 糖尿病 嗅覚受容体 膵細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国での糖尿病患者は 328 万 9000 人 (2017 年患者調査の概況(厚生労働省))と報告されておりその大半は 2 型糖尿病患者である。我が国の 2 型糖尿病患者は、欧米の様なインスリン抵抗性主体の病態と異なり、インスリン分泌不全がその成因として重要であることが、これまで多くの研究で示されてきた。研究代表者は、マウスの膵細胞に複数種の嗅覚受容体が発現していることを世界で初めて見出し、そのうちの一つ OLF15 は、中鎖脂肪酸であるオクタン酸をリガンドとし、グルコース応答性インスリン分泌(GSIS)を促進すること、この機序は PLC-IP3 経路活性化であり、スルフォニル尿素やインクレチンなどの既存の糖尿病薬のシグナルとは別経路で GSIS を増強することを解明した。このことから、研究代表者は「膵細胞に異所性に発現する嗅覚受容体が、化学受容器として食事由来の成分などを関知し、個体レベルでの代謝調節に重要な役割を果たしている」という新たな概念を提唱した(Muankata et al. *Sci Rep.* 2018)。しかし、嗅覚受容体は種によって大きく発現するアイソフォームが異なり、かつ、膵細胞もヒトとマウスでは、そのキャラクターが異なることが報告されている。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト膵島に異所性に発現する嗅覚受容体ファミリーの GSIS における役割や病態への関与を解明するとともに、治療応用へ向けた戦略開発につなげるために、ヒトにおいて嗅覚受容体という化学受容器を用いて、膵細胞がインスリン分泌を調節する仕組みや個体間の背景の違いによる変容、インクレチンシグナルとの相互作用を明らかとし、化合物制御での GSIS 促進を介した治療法の開発につながる成果を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ヒト膵島に発現する嗅覚受容体の検討

ヒト膵島から mRNA を抽出し RNA-seq を用いて網羅的に遺伝子発現を解析した。

(2) ヒト膵島に発現する嗅覚受容体の組織分布の検討

(1) で発現を見出した嗅覚受容体のうち発現量が多い異所性嗅覚受容体について抗体を用いた免疫染色によりその組織分布を検討し、特に、膵細胞に発現する嗅覚受容体の特定を試みた。

4. 研究成果

(1) ヒト膵島に発現する嗅覚受容体の検討

ヒト膵島を RNA-seq によるヒト膵島に発現する mRNA の網羅的解析を行ったところ、OR2A7, OR5K2, OR2C1, OR1F12, OR5C1, OR3A2, OR3A1, OR1K1, OR2A42, OR1L8, OR6X1, OR52K2, OR2AE1, OR6T1, OR10AD1, OR13J1, OR10H5, OR6J1, OR2A1, OR4D1, OR7C1, OR2C3 計 22 種の嗅覚受容体のリードが確認された。これらの嗅覚受容体の内、TPM 0.5 の発現を認めるものは以下の 6 種であり、その多くが mouse homolog を持っていた(下記表)。

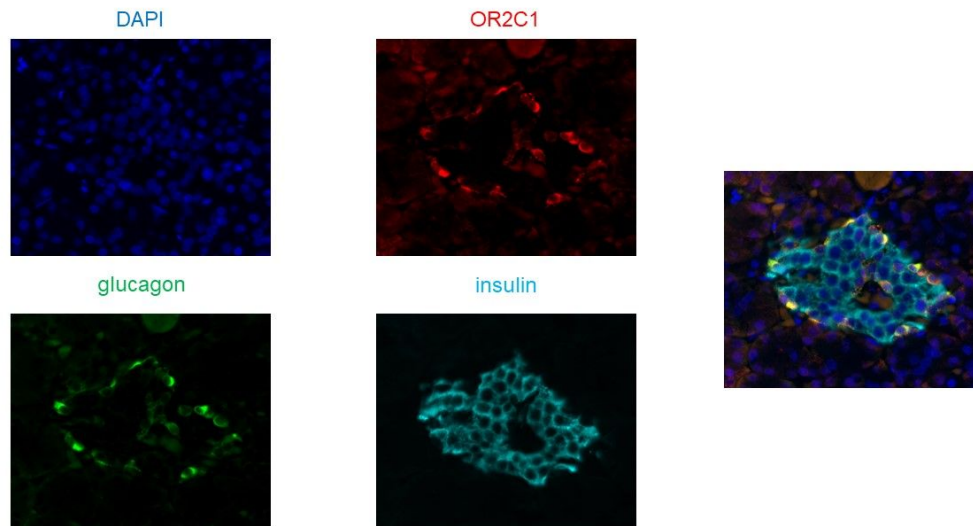
表

OR	TPM	Mouse homolog(相同性)
OR2A7	5.221795	Olf13(81%)
OR5K2	1.146079	Olf177(73%)
OR2C1	0.648032	Olf15(83%)
OR1F12	0.642774	なし
OR5C1	0.63076	Olf368(85%)
OR3A2	0.567896	Olf410(78%)

(2) ヒト膵島に発現する嗅覚受容体の組織分布の検討

発現量が多いと考えられる嗅覚受容体(OR2A7, OR5K2, OR2C1)についてはヒト膵臓を用いた免疫組織染色で検討したが、いずれも膵細胞での発現は認めなかった。

OR2C1



特に、OR2C1については mouse homolog である Olfr15 が膵細胞に発現していたため、ヒトにおいても膵細胞での発現があることが期待されたが、TPMは1を下回った。蛋白レベルでも、免疫染色によりインスリン発現細胞ではなく、グルカゴン発現細胞でその発現を認めた。このことから異所性嗅覚受容体は、必ずしも種によってその発現細胞が保存されていないことが示唆された。一方で、嗅覚受容体はヒト膵島内の細胞に発現することが見出されたことから、糖代謝へ寄与している可能性は残り、今後の更なる解析が期待される。さらに、今回検討した3種の嗅覚受容体以外にも発現の可能性が示唆される受容体もあり、これらについても更なる検討が必要と考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 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 宗像 佑一郎, 片桐 秀樹, 山田 哲也	4. 巻 40
2. 論文標題 嗅覚受容体の活性化が糖代謝に与える影響	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1103-1108
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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋 圭, 朝倉 敬喜, 加藤 翔, 児玉 慎二郎, 外川 遼介, 清家 準朗, 木幡 将人, 遠藤 彰, 黒澤 聡子, 穂坂 真一郎, 菅原 裕人, 川名 洋平, 宗像 佑一郎, 浅井 洋一郎, 金子 慶三, 今井 淳太, 相馬 知也, 宮田 敏男, 片桐 秀樹
2. 発表標題 糖尿病専門医のインスリン治療を学習した人工知能アルゴリズムの開発
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022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
---------	---------