

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461324

研究課題名(和文) 肝臓 膵 細胞間神経ネットワークの生理的意義の解明

研究課題名(英文) Physiological significance of the liver-pancreatic beta-cell neuronal network

研究代表者

今井 淳太 (Imai, Junta)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：80431500

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：アセチルコリンや複数の迷走神経由来神経ペプチドを単離膵島に同時に作用させることで膵細胞増殖が亢進することを見出した。この際に膵細胞においてFoxM1経路が活性化していることを発見した。さらにこれらの変化は、遺伝子導入による肝臓ERK経路活性化によって肝臓-膵細胞間神経ネットワークを"ON"にした場合、あるいは神経ネットワークが活性化している肥満モデルマウスの膵島においても認められた。

研究成果の概要(英文)：We found that treatment of isolated islets with carbachol and several neuropeptides exponentially activated the Forkhead box protein M1 (FoxM1) pathway and enhanced cell proliferation. Furthermore, we clarified that FoxM1 and its target genes are involved in cell proliferation of mice in which liver-pancreatic cell neuronal network is activated and obese mice.

研究分野：代謝学

キーワード：糖尿病 膵細胞 インスリン 迷走神経

1. 研究開始当初の背景

肥満などのインスリン抵抗性状態においては代償的に膵β細胞数が増加しインスリン分泌を亢進することによって血糖値の上昇を抑制する機構が働く。この代償性反応は、血糖値の上昇を防ぐ「体に備わった抗糖尿病機構」と考えられる。この機構を解明することは、糖代謝の恒常性維持機構の解明とともに、糖代謝異常の病態を理解する上で重要であり、さらにこの機構を利用して膵β細胞を増量することが可能になれば、糖尿病の様々な病態の根治療法開発にもつながることが期待される。しかしこれまで、なにがきっかけとなってこのような膵β細胞の代償性反応が起こるのかについては不明な点が多かった。

2. 研究の目的

研究代表者は、この代償反応が起こる引き金として、神経シグナルや液性因子を介した臓器間ネットワークによる膵β細胞制御機構が重要な役割を担っていることを報告してきている (*Science* 322: 1250, 2008, *Diabetes* 60: 537, 2011)。これらのうち、神経シグナルを介した臓器間ネットワークにおいては、肝臓が ERK 経路の活性化を介して肥満の際の全身のインスリン需要の増加を感知することが重要であり、さらに肝臓で感知されたシグナルが内臓神経求心路→中枢神経→迷走神経遠心路→膵β細胞という神経ネットワークを介して膵β細胞の代償性反応を起こすことを世界で初めて示した (*Science* 322: 1250, 2008)。またこの臓器間神経ネットワークを“ON”にすることでインスリン欠乏性糖尿病モデルマウスの治療にも成功した (*Islets* 1: 73, 2009)。研究代表者はこの神経ネットワークが非常に有望な糖尿病治療の標的になるものと考え、膵迷走神経が膵β細胞増殖に及ぼす効果に着目し、膵迷走神経由来因子の膵β細胞増殖に及ぼす影響について検討を進めてきた。

その結果、膵迷走神経より分泌されることが知られているアセチルコリンなどの神経伝達物質を膵島に作用させることによって膵β細胞の増殖が亢進するという有望な結果を得た。さらにこれらの刺激により、膵β細胞において、Cdk1 や CyclinA2 などの細胞周期関連蛋白の発現増加を見出していた。これらの上昇は前述の臓器間神経ネットワークを“ON”にしたマウスの膵島でも認められており、*in vitro* でもそれが再現できたものとする。そこで本研究ではまずアセチルコリンが膵β細胞増殖を起こす分子機構を明らかにすること、さらに本臓器間神経ネットワークの生理的な意義を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 肝臓—膵β細胞間ネットワークにおいて迷走神経から分泌されるアセチルコリンが膵β細胞増殖を起こす分子機構

研究代表者は、膵島に分布する迷走神経末端から分泌されることが知られている迷走神経由来因子が膵β細胞増殖を起こすことをすでに見出していた。これら迷走神経由来因子のうち、アセチルコリンに着目し、マウスの単離膵島を用いてアセチルコリンが膵β細胞増殖を起こす分子メカニズムを解析した。

(2) 膵β細胞の増殖状態が変化する様々な生理的状态、病態における肝臓—膵β細胞間神経ネットワークの意義

肥満のモデルマウスにおいて肝臓—膵β細胞間ネットワークに関わる神経経路を阻害する、あるいはアデノウイルスによる遺伝子導入で肝臓 ERK 経路を抑制することによりこのネットワークを阻害した際にβ細胞増殖が抑制されるのかどうかを解析し、本ネットワークの生理的な意義を明らかにすることを試みた。

4. 研究成果

アセチルコリンや複数の迷走神経由来神経

ペプチドを単離膵島に同時に作用させることで膵β細胞増殖が亢進することを見出した。この際に膵β細胞内で起こる遺伝子発現変化を網羅的に解析した結果、細胞増殖において重要な役割を担う FoxM1 経路が活性化していることを発見した。さらにこれらの変化は、遺伝子導入によって肝臓-膵β細胞間神経ネットワークを活性化した場合、あるいは神経ネットワークが活性化している肥満モデルマウスの膵島においても認められた。現在どのような迷走神経由来因子の組み合わせが効率的に膵β細胞増殖を起こすのかを検討する解析を進めている。これらの結果から肥満などで肝臓-膵β細胞神経ネットワークが活性化した状態では、迷走神経を介してアセチルコリンや神経ペプチドが膵β細胞に作用して FoxM1 経路を活性化している可能性が示唆された。これらの結果をもとに現在膵β細胞特異的 FoxM1 ノックアウトマウスの作成を行っており、一部のマウスを使用した解析も開始している。

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 12 件)

1. Kawana Y, **Imai J (corresponding author)**, Sawada S, Yamada T, Katagiri H: Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Improves Complications of Lipodystrophy: A Case Report. *Ann Intern Med* 2017;166:450-451 doi: 10.7326/L16-0372. 査読有
2. Suzuki T, Gao J, Ishigaki Y, Kondo K, Sawada S, Izumi T, Uno K, Kaneko K, Tsukita S, Takahashi K, Asao A, Ishii N, **Imai J**, Yamada T, Oyadomari S, Katagiri H: ER Stress Protein CHOP Mediates Insulin Resistance by Modulating Adipose Tissue Macrophage Polarity. *Cell Rep* 2017;18:2045-2057 doi: 10.1016/j.celrep.2017.01.0. 査読有

3. Kaneko K, Satake C, Yamamoto J, Takahashi H, Sawada S, **Imai J**, Yamada T, Katagiri H: A case of idiopathic type 1 diabetes with subsequent recovery of endogenous insulin secretion despite initial diagnosis of fulminant type 1 diabetes. *Endocr J* 2017; 63:369-374. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0245. 査読有
4. Asai Y, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Maekawa M, Honma M, Ikeda M, Murakami K, Munakata Y, Shirai Y, Kodama S, Sugisawa T, Chiba Y, Kondo Y, Kaneko K, Uno K, Sawada S, **Imai J**, Nakamura Y, Yamaguchi H, Tanaka K, Sasano H, Mano N, Ueno Y, Shimosegawa T, Katagiri H: Activation of the Hypoxia Inducible Factor 1 Alpha Subunit Pathway in Steatotic Liver Contributes to Formation of Cholesterol Gallstones. *Gastroenterology* 2017; 152:1521-1535. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.001. 査読有
5. Tsukita S, Yamada T, Takahashi K, Munakata Y, Hosaka S, Takahashi H, Gao J, Shirai Y, Kodama S, Asai Y, Sugisawa T, Chiba Y, Kaneko K, Uno K, Sawada S, **Imai J**, Katagiri H: MicroRNAs 106b and 222 Improve Hyperglycemia in a Mouse Model of Insulin-Deficient Diabetes via Pancreatic beta-Cell Proliferation. *EBioMedicine* 2016;163-172. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.12.002. 査読有
6. Suzuki T, Sawada S, Ishigaki Y, Tsukita S, Kodama S, Sugisawa T, **Imai J**, Yamada T, Yamaguchi T, Murano T, Katagiri H: Lipoprotein Lipase Deficiency (R243H) in a Type 2 Diabetes Patient with Multiple Arterial Aneurysms. *Intern Med* 2016;55:1131-1136. doi: 10.2169/internalmedicine.55.5239 査読有
7. Chiba Y, Yamada T, Tsukita S, Takahashi K, Munakata Y, Shirai Y, Kodama S, Asai Y,

Sugisawa T, Uno K, Sawada S, **Imai J**, Nakamura K, Katagiri H: Dapagliflozin, a Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor, Acutely Reduces Energy Expenditure in BAT via Neural Signals in Mice. PloS one 2016;11:e0150756. doi: 10.1371/journal.pone.0150756. 査読有

8. Tanaka M, **Imai J (corresponding author)**, Satoh M, Hashimoto T, Izumi T, Sawada S, Uno K, Hasegawa Y, Kaneko K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai Y, Katagiri H: Impacts of the Great East Japan Earthquake on diabetic patients. Journal of diabetes investigation 2015;6:577-586. doi: 10.1111/jdi.12336 査読有

9. Uno K, Yamada T, Ishigaki Y, **Imai J**, Hasegawa Y, Sawada S, Kaneko K, Ono H, Asano T, Oka Y, Katagiri H: A hepatic amino acid/mTOR/S6K-dependent signalling pathway modulates systemic lipid metabolism via neuronal signals. Nature communications 2015;6:7940. doi: 10.1038/ncomms8940. 査読有

10. Tanaka M, **Imai J (corresponding author)**, Satoh M, Hashimoto T, Izumi T, Sawada S, Uno K, Hasegawa Y, Kaneko K, Yamada T, Ishigaki Y, Imai Y, Katagiri H: Glycemic control in diabetic patients with impaired endogenous insulin secretory capacity is vulnerable after a natural disaster: study of great East Japan earthquake. Diabetes care 2014;37:e212-213. doi: 10.2337/dc14-1479. 査読有

11. **Imai J**, Yamada T, Satoh J, Katagiri H: Type B Insulin Resistance Syndrome as an H. Pylori-Associated Autoimmune Disease (Review). Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity 2014;2:1026-1032 査読有

12. Kodama S, Yamada T, **Imai J**, Sawada S, Takahashi K, Tsukita S, Kaneko K, Uno K,

Ishigaki Y, Oka Y, Katagiri H: Simultaneous copy number losses within multiple subtelomeric regions in early-onset type 2 diabetes mellitus. PloS one 2014;9:e88602. doi: 10.1371/journal.pone.0088602. 査読有

〔学会発表〕(計 6 件)

1. **Imai J**, Regulation of Pancreatic β cells by an inter-organ neuronal network of liver-pancreatic islets, Asia Islet Biology&Incretin Symposium, 2017年3月3日, 韓国 ソウル カトリック大学校
2. **Imai J**, Katagiri H: Regulation of Pancreatic β cells by Parasympathetic Nerve Signals, Japan Diabetes Innovation Summit 2016, 2016年1月30日, 京都府京都市, 京都大学
3. **今井淳太**, 片桐秀樹: Regulation of pancreatic beta-cells by vagal nerve signals, 第59回日本糖尿病学会 シンポジウム, 2016年5月20日, 京都府京都市, 国立京都国際会館
4. **今井淳太**, 片桐秀樹: 迷走神経シグナルによる膵 β 細胞増殖機構, 第88回日本内分泌学会 シンポジウム, 2015年4月23日, 東京都千代田区, ホテルニューオータニ東京
5. **今井淳太**, 片桐秀樹: 迷走神経シグナルによる膵 β 細胞制御機構, 第87回日本生化学会 シンポジウム, 2014年10月16日, 京都府京都市, 国立京都国際会館
6. **今井淳太**, 片桐秀樹: 神経シグナルと膵 β 細胞量の調節, 第87回日本内分泌学会 シンポジウム, 2014年4月25日, 福岡県福岡市, 福岡国際会議場

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:

種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

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

(1) 研究代表者

今井 淳太 (Imai, Junta)

東北大学・大学病院・講師

研究者番号：80431500

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()