

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

令和 4 年 4 月 25 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立国際医療研究センター  
職 名 研究員  
研究代表者 志村 まり

下記のとおり令和3年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:21013)

1. 共同研究課題名	糖尿病マウスを用いたシンクロトロンX線顕微鏡による細胞内小分子解析				
2. 共同研究目的	糖尿病マウス検体を対象に、シンクロトロンX線顕微鏡を用いた細胞内小分子(元素、脂質、糖質など)の高分解イメージング技術を応用し、糖尿病の機序解明に貢献する。近年の技術開発より、X線多種のエネルギーを解析することで、従来のタンパク質中心の解析以外に、元素(ミネラル+金属)、脂肪酸、糖や薬剤などの生体小分子(代謝産物)イメージングは技術的には可能となっているが、医学生物応用は未だ乏しい。本研究では、糖尿病マウス検体のうち、既に本学共同研究者らと展開している膵島細胞の高分解イメージングを計画する。膵島細胞の小分子動態と対応する糖尿病症状との関連から、病態過程や病前(未病期)の状態を明らかにする。				
3. 共同研究期間	令和3年 4月 1日 ~ 令和4年 3月31日				
4. 共同研究組織					
	氏 名	所属部局等	職名等	役割分担	
(研究代表者) 志村 まり		国立国際医療研究センター難治性ウイルス感染症研究部 (理化学研究所放射光科学センター兼任)	研究員	X線顕微鏡測定解析、及び成果考察	
(分担研究者) 該当無し					
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	分子糖代謝制御分野		氏 名	藤谷 与士夫

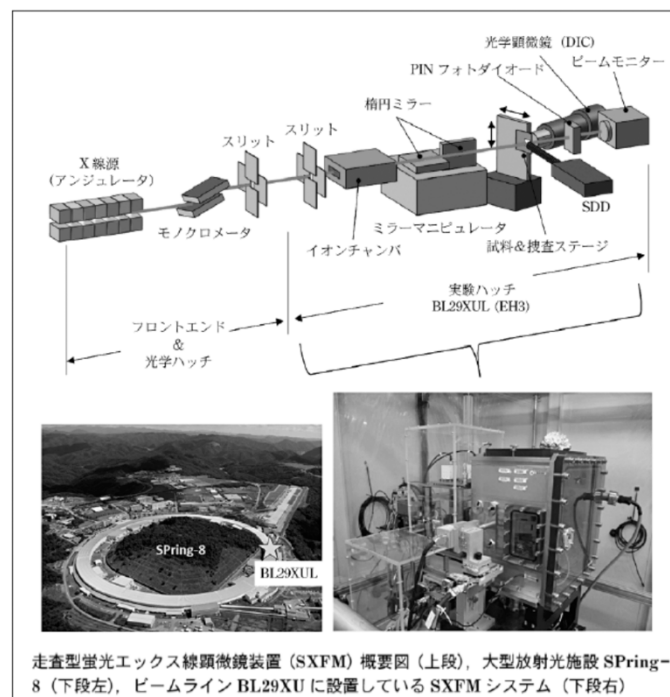
※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

## 6. 共同研究計画

- 1) 2021～2022年：硬X線顕微鏡(SXFM)による高分解イメージングと軟X線顕微鏡イメージング準備  
(ア) 既に開始している糖尿病マウス膵島細胞の蛍光X線顕微鏡(SXFM, SPring-8, BL29)の元素イメージングの継続(藤谷、志村、協力研究者:名大松山)  
(イ) 軟X線顕微鏡(SPring-8, BL05)による膵島細胞の代謝産物イメージングの準備(協力研究者:東大木村、理研江川)
- 2) 申請以降 2022～：硬および軟X線顕微鏡イメージング情報の重ね合わせ解析の確立  
(ア) 軟X線顕微鏡システムによる代謝産物イメージングの確立(東大木村、理研江川)  
(イ) 学会や論文発表により、国内外に成果発表(志村、藤谷)

## 7. 共同研究の成果

**硬X線による膵島細胞の蛍光X線イメージング** (本学分子糖代謝制御分野の藤谷教授らとの共同研究) : 2020年より膵島細胞の高分解元素イメージングより、ヒト型糖尿病マウスにおいて、過食症マウスとは異なる元素変動分布を、SPring-8内BL29に設置している走査型蛍光X線顕微鏡システム(SXFM、下図)を用いて見出した。ヒト型糖尿病マウスにおいて、膵島周辺組織と膵島で顕著な元素変動が再現良く得られた。5週齢で亜鉛の減少が著しい。これは、過食症マウスと同様で、他の研究グループの報告と一致する。一方ヒト型糖尿病マウスでは、8週齢以降で他の必須元素の減少が伴う、糖尿病症状(膵島機能)との関連が示唆される。



走査型蛍光エックス線顕微鏡装置(SXFM)概要図(上段)、大型放射光施設SPring-8(下段左)、ビームラインBL29XULに設置しているSXFMシステム(下段右)

**少量検体による ICP-MS の確立** : ヒト型糖尿病マウス週齢が進むに従って、膵島単離は困難になり、ICP-MS分析が困難であった。そこで東レリサーチの研究支援より、ICP-MS解析容積を最小限に工夫することで、試料ロスや濃縮を試み、現在20個以下の単離膵島でのICP-MSが可能となった。解析可能な元素は、Fe, Zn, Ca, Pなどの必須元素に限られるが、元素数を増大できるよう計画している。本法は膵島のみならず、極少血清の解析においても有用である。

**軟X線顕微鏡システム** : 本年度、軟X線顕微鏡(SPring-8, BL07)は、回折による細胞内構造解析、吸収X線による細胞内小分子(DNA, 脂質、糖質)の同時解析が可能なシステムを確立した。本システムを糖尿病組織解析に応用し、組織構造、脂質、糖質などの代謝産物を明らかにする。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況及び本研究所担当教員との共同研究に関する情報交換(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

① 本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文  
現在作成中

②この共同研究に基づくとの記載のある論文  
現在作成中

② 学会発表を行った主なもの3件以内(学会名、開催日、演題)  
生物物理学会, 11月25日, 2021年, Visualization of intracellular small molecules using synchrotron radiation and its trials for medical application.

③ 本研究所担当教員と申請代表者との共同研究に関する情報交換の状況(主なやり取りを箇条書き)  
定期的な zoom 会議による研究打ち合わせ