

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 6 年 5 月 4 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 神戸大学医学部附属病院
職 名 助教
研究代表者 浅原 俊一郎

下記のとおり令和5年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:)

1. 共同研究課題名	膵β細胞の GCN2 制御による糖尿病治療法開発				
2. 共同研究目的	小胞体ストレスやアミノ酸欠乏などが誘因となり eIF2 のリン酸化を介した統合的ストレス応答 (integrated stress response: ISR) が生じると、蛋白質の翻訳抑制が生じ糖尿病や神経変性疾患、感染症など様々な疾患の病態に寄与する。日本人 2 型糖尿病の疾患感受性遺伝子として同定された GCN2 は、eIF2 のリン酸化を担うリン酸化酵素であり、ISR の制御に重要であることも報告されているが、小胞体ストレス応答などの糖尿病状態における役割は不明である。本研究では、糖尿病時の膵β細胞での ISR を介した蛋白翻訳調節における GCN2 の役割を解明し、GCN2 およびその関連因子を標的とした、膵β細胞を保護する創薬に向けたリード化合物のスクリーニングを目指す。				
3. 共同研究期間	令和5年4月1日 ~ 令和6年3月31日				
4. 共同研究組織					
氏 名	所属等	職名等	役 割 分 担		
(研究代表者) 浅原 俊一郎	神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科	職名: 助教 学位: 博士(医学) 取得年月日: 2009.3.31	実験、データ解析、研究の総括		
(分担研究者) 清家 雅子	神戸大学大学院医学研究 科糖尿病・内分泌内科学	医学研究員	膵島単離、遺伝子発現解析		
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	代謝疾患医科学分野	氏 名	白川 純	

次の6, 7, 8の項目は、枠を自由に変更できます(横幅は変更不可)。6, 7, 8の項目全体では2頁に収めてください。

(課題番号:)

6. 共同研究計画

GCN2 をコードする EIF2AK4 遺伝子は日本人 2 型糖尿病患者の疾患感受性遺伝子の一つとして同定された (*Nat Genet.* 2008;40(9):1092–1097)。細胞においてアミノ酸欠乏により生じる GCN のリン酸化は、eIF2 α のリン酸化を介した ISR を誘導し、蛋白翻訳を抑制することが知られている。また、膵 β 細胞特異的に GCN2 を欠損したマウスでは、高脂肪食負荷時の代償性膵 β 細胞増殖が障害されることが報告されている (*JCI Insight.* 2020;5(9))。高脂肪食負荷マウスの膵 β 細胞では、インスリンの生合成を亢進しようとする結果アミノ酸が消費されるため、GCN2 を介した ISR が高脂肪食負荷時の膵 β 細胞増殖に重要であることが示唆される。一方で、小胞体ストレスによっても ISR が誘導されるが、GCN2 と小胞体ストレスとの関連は不明である。糖尿病治療薬のイメグリミンは、小胞体ストレス誘導性の膵 β 細胞死を ISR の制御介して抑制することを、共同研究担当教員は報告している (*Diabetes.* 2021)。本研究では、膵 β 細胞の小胞体ストレス誘導時の ISR における GCN2 の役割を、蛋白質の翻訳状態を評価するポリソームプロファイリングなどを用いて解析し、GCN2 およびおよびその関連因子を標的とした、膵 β 細胞を保護する創薬に向けたリード化合物のスクリーニングを目指す。

7. 共同研究の成果

本共同研究課題において、生体調節研究所との共同研究が貢献した内容についても具体的に記載してください。

<1> 膵 β 細胞特異的 GCN2 欠損マウスの膵島において、蛋白合成を評価する puromycin の取込み実験や、ポリソームプロファイリングにより、タンパク質の翻訳状態をポリソームプロファイリングにより評価した。その結果、タンパク質翻訳を大幅に就職せずに eIF2 α シグナルを制御することが明らかとなった。現在、ポリソーム分画における RNA-Seq などにより、より正確な翻訳への影響を解析している。

<2> 膵 β 細胞特異的 GCN2 欠損マウスの膵島において、小胞体ストレス誘導時の膵 β 細胞のアポトーシスの評価を Tunnel 染色により解析し、フラックスアナライザーにより糖代謝やミトコンドリア呼吸の状態を評価した。GCN2 欠損膵 β 細胞においては、小胞体ストレス応答は低下傾向を認め、その原因として ATF4 の活性化に変化があることが見出された。

<3> ヒト膵島において、ISR 誘導時の GCN2 の発現やリン酸化を評価した。その結果、ヒト膵島においても ISR により GCN2 のリン酸化状態が著明に変化することが示された。現在、膵 β 細胞と非膵 β 細胞を分けて解析を試みている。

8. 共同研究成果に関連する学会発表・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できる限り記載してください。なお、論文の場合は、PDF ファイルを以下の研究所庶務係のメールアドレスまで報告書と併せてお送りください。) 研究所庶務係 e-mail : kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp

① 本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文
なし

② この共同研究に基づくとの記載のある論文
なし

③ 学会発表を行った主なもの 3 件以内 (学会名、開催日、演題)

1. 第 66 回日本糖尿病学会年次学術集会、2023 年 5 月 11 日、
「急性インスリン抵抗性に対する膵 β 細胞量の代償性増大機構」

④ 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)
1~2 か月に 1 度、電子メールや Web 会議などで、研究の状況について議論して進めている。