

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 4 月 23 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター
職 名 細胞組織再生医学研究部長
研究代表者 大河内 仁志

下記のとおり令和4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	アルギン酸ファイバーを用いた膵β細胞の生存、増殖メカニズムの解明			
2. 共同研究目的	糖尿病の発症・進展の背景には膵β細胞の量の低下が存在し、膵β細胞の生存や増殖の評価は、機能的膵β細胞量の増加を目指した糖尿病治療開発に重要である。一方で、膵β細胞の生存・増殖の評価には組織を摘出する必要があり、経時的な評価は困難であった。また動物より単離した膵島では in vitro での長期培養が困難であり、短期間の培養による評価のみにとどまっていた。本研究では、膵島をアルギン酸ファイバー内に包埋することで膵島の長期培養を可能にし、さらに膵β細胞の生存および増殖の経時的な評価により、機能的膵β細胞量を効率的に増加させる手法を開発する基盤を形成する。			
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) 大河内 仁志	国立国際医療研究センター・研究所・細胞組織再生医学研究部	部長	研究の総括, 実験, データ解析	
(分担研究者) 矢部 茂治	同上	上級研究員	実験, データ解析	
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

<1> マウス膵島、ヒト膵島およびヒト多能性幹細胞由来の膵島様細胞をアルギン酸ファイバーに包埋し長期培養を行い、EdU 取り込み実験や他の免疫組織化学染色により膵β細胞の増殖を評価し、アルギン酸ファイバーに包埋しない膵島との比較を経時的に行う。さらに、膵α細胞についても同様の解析を行う。

<2> アルギン酸ファイバー内に包埋したマウス膵島、ヒト膵島、ヒト多能性幹細胞由来の膵島様細胞を長期培養し、さらにグルコキナーゼ活性化薬や GLP-1 受容体作動薬など膵β細胞の増殖・生存に関与する薬剤を添加し、長期培養における膵β細胞や膵α細胞の増殖・生存を評価する。

<3>アルギン酸ファイバー内に包埋した膵島のミトコンドリア機能を解析し、アルギン酸ファイバーに包埋していない膵島と比較する。またアルギン酸ファイバー内で長期間培養した膵島の遺伝子発現および蛋白発現を解析する。さらに MEA(Multielectrode Array)による、長期培養後の電気生理学的な解析も行う。

<4> アルギン酸ファイバーへ包埋した膵島をマウス腹腔内へ移植し、高脂肪食負荷や薬剤負荷など種々の刺激を加え、その後ファイバーを摘出することにより、in vivo の実験系を用いた、薬剤のファイバー内の膵島細胞への影響を、増殖やアポトーシス、機能について評価する。

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。

・アルバータ大学で単離されたヒト膵島を空輸してもらい、そのまま培養すると3週間以内にインスリン分泌機能が認められなくなったのに対し、アルギン酸ファイバーへ包埋することにより、長期間(最長 180 日)にわたって安定して培養できることを証明した。

・T U N E L 法を用いて長期培養した膵島細胞のアポトーシスを検討した。

・アルギン酸ファイバー内に包埋した膵島のミトコンドリア機能を解析したところ、包埋しないものと比較して同等であった。

・ヒト膵島をアルギン酸ファイバーへ包埋して、高グルコース濃度(25mM)の培養液で培養するとβ細胞のグルコース応答性(GSIS)が消失するが、低グルコース濃度(5.5mM)の培養液で培養するとβ細胞のグルコース応答性が長期間保持されることを見出した。

以上の成果をまとめて **Encapsulated human islets in alginate fiber maintain long-term functionality** と

いうタイトルで Endocrine J に報告した。

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@jimu.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

Nishida J, Tsuno T, G Yabe S, Kin T, Fukuda S, Takeda F, **Shirakawa J**, Okochi H. Encapsulated human islets in alginate fiber maintain long-term functionality. Endocr J. 2024, 71(3):253-264. doi: 10.1507/endocrj. EJ23-0474

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)
なし。

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)

- ・ウェブ会議による結果の報告とディスカッション
- ・メールでの情報交換