

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3月25日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 和歌山県立医科大学
職 名 講師
研究代表者 森田 修平

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:23016)

1. 共同研究課題名	ヒト IAPP の膵β細胞免疫防御機構に対する影響		
2. 共同研究目的	ヒト Islet amyloid polypeptide (hIAPP)はアミロイド原性タンパクであり、2型糖尿病患者特異的に膵β細胞での沈着を認め、膵β細胞死・糖尿病病態の増悪と関連することが知られるものの、その詳細は不明である。申請者および共同研究者らはIAPPと糖尿病病態との関わりにつき基礎・臨床研究を継続してきた。近年、hIAPPは膵島局在マクロファージの活性化により、膵β細胞の局所炎症を引き起こすことが報告された。一方で、hIAPPの膵β細胞側の防御因子への影響について、検討はなされていない。 膵β細胞の免疫防御因子に関して、Programmed Cell Death-1 Ligand-1 (PD-L1)が注目されている。膵β細胞特異的にPD-L1を過剰発現させた1型糖尿病モデルマウスでは糖尿病の病態進展が抑制され、免疫攻撃に対しPD-L1が膵β細胞保護的に働くことが知られている。また、最近1型および2型糖尿病患者では膵β細胞におけるPD-L1の発現量が減少していることが報告された。さらに、近年着目されている免疫チェックポイント阻害薬関連副作用(irAE)により引き起こされる糖尿病では膵β細胞でのPD-L1発現量の減少が報告されている。 本研究の目的は、「hIAPPの膵β細胞免疫防御の鍵因子となるPD-L1発現と膵島局所炎症への影響を明らかにすること」である。本研究により「hIAPPによる膵島局所炎症の増悪機構と、最終的に糖尿病病態への影響の一旦を解明しうること」が意義として期待される。		
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
森田 修平	和歌山県立医科大学 第一内科	講師	デザイン・実験・考察、総括

(分担研究者) 松岡 孝昭	和歌山県立医科大学 第一内科	教授	考察		
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。

6. 共同研究計画 ● hIAPP トランスジェニックマウスの単離膵島における PD-L1 を含む免疫関連因子、膵β細胞機能関連因子の発現量の検討。 ● hIAPP トランスジェニックマウス膵切片における経時的な膵形態および膵β細胞における PD-L1 発現様式の評価。 ● 膵β細胞における hIAPP による PD-L1 発現への影響に関するメカニズムの検討。
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。 令和5年度の群馬大学生体調節研究所「内分泌・代謝学共同研究拠点」共同研究にて新規採択後、共同研究によって以下の点を確認した。 i) 明らかな糖尿病発症前5週令の hIAPP homozygote トランスジェニックマウス単離膵島では、野生型コントロールマウスに比して PD-L1 の mRNA 発現量が低下する。 ii) 明らかな糖尿病状態をきたした16週令では膵β細胞の PD-L1 タンパク発現形態は hIAPP トランスジェニックマウスと野生型コントロールマウスで異なる。 iii) 単離膵島、膵β細胞株を用いた検討では、hIAPP による IRF-1 蛋白の不安定化には、少なくとも脱ユビキチン化酵素の減少によるユビキチン化の変化が関与している可能性が高い。
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) 学会名:第34回分子糖尿病学シンポジウム 開催日:2023年12月2日 演題:PD-L1に着目した Human Islet Amyloid Polypeptide による膵β細胞の免疫防御機構への影響 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) 群馬大学生体調節研究所、藤谷与士夫教授、福中彩子助教と定期的に研究の進捗状況を共有し、下記検討項目の議論を行った。 ● hIAPP トランスジェニックマウスの単離膵島の免疫関連因子、膵β細胞機能・細胞死関連因子の発現量の検討について。 ● hIAPP トランスジェニックマウス膵切片の経時的な形態評価、免疫関連因子、膵β細胞機能・細胞死関連因子の局在評価について。 ● hIAPP による IRF-1 タンパク不安定化要因のさらなる検索方針について。