

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 7 年 4 月 28 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6年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:22008)

1. 共同研究課題名	膵島のアミノ酸含量制御による膵β細胞量増大機構の解明			
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、アミノ酸欠乏により誘導され、膵β細胞量の調節に重要な役割を果たしているが、膵島のアミノ酸含量を規定するメカニズムは不明な点が多い。本研究では、糖尿病時の膵島炎症が膵β細胞でのアミノ酸含量調節機構を解明し、GCN2 およびその関連因子を標的とした、膵β細胞量を増大させる新規治療法の開発を目指す。			
3. 共同研究期間	令和6年4月1日 ～ 令和7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、糖尿病状態でどのように膵島のアミノ酸含量が制御されているのかは不明な点が多い。本研究では、糖尿病状態における膵島炎症が肝臓からのアミノ酸流入を調節し、GCN2 の発現を清書して膵 β 細胞量を調節する、マクロファージなどの炎症細胞と、膵島、肝臓の臓器間ネットワークを介した機構を解明し、GCN2 およびその関連因子を標的とした、膵 β 細胞を保護する治療法開発を目指す。

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> 膵島炎症関連分子が GCN2 の発現を制御する機構を、膵島炎症関連分子と GCN2 の膵 β 細胞特異的 2 重欠損マウスを作成し解析した。その結果、膵島炎症分子がマクロファージと相互作用して GCN の発現やリン酸化を制御し膵 β 細胞の増殖を制御することが示された。

<2> 膵 β 細胞特異的 GCN2 欠損膵島における膵島炎症因子が膵 β 細胞生存に及ぼす影響を TUNEL 染色にて解析したところ、GCN2 の欠損により膵島の炎症応答を介した細胞増殖抑制とともにアポトーシスの増大が認められた。これより、膵島のアミノ酸制御によるマクロファージとの相互作用は、膵 β 細胞の増殖だけでなく生存にも寄与していることが示唆された。

<3> ヒト膵島においても、膵島炎症因子や GCN2 の膵 β 細胞増殖における役割を検証したところ、GCN2 の過剰発現およびノックダウンにより、ヒト膵 β 細胞においても増殖および生存の変化が認められ、ヒトの体内でもこのような臓器連関があることが示された。

<4> アルギン酸ファイバー内に、炎症細胞、膵島、肝細胞とを、3D バイオプリンターを用いて封入し、共培養することによる、炎症による肝臓から膵島へのアミノ酸流入機構を解析したところ、ゼラチンディスクを混入させることで付着細胞の足場になり相互作用が再現されることを見出した。

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@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 67 回日本糖尿病学会年次学術集会、2024 年 5 月 17 日、「Glucose signaling in β -cells」

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。