

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 7 年 6 月 1 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研究所
(現 国立国際医療研究所)
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6年度の共同研究成果を報告します。
記

(課題番号:22012)

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マウス膵島およびヒト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) 大河内 仁志	細胞組織再生医学研究部		部長		研究総括, 実験, データ解析
(分担研究者) 矢部 茂治	細胞組織再生医学研究部		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

アルギン酸は、コンブ、ワカメに代表される褐藻類に含まれる天然多糖類であり、カルシウムなどの 2 価カチオンと安定な複合体を形成しゲル化する。分離されたヒト膵島は、培養すると通常は 1 週間程度で形態が崩れることが知られているが、申請者らは、ヒト膵島をアルギン酸ファイバー内に包埋することで、180 日にわたる長期培養後も膵島の形態を維持できること、さらにこのときインスリン分泌およびグルカゴン分泌も維持されること、また、長期培養の過程でアルギン酸ファイバーに包埋していないヒト膵島では膵 β 細胞のアポトーシスが増加し、アルギン酸ファイバーへの包埋により膵 β 細胞のアポトーシスが抑制されることを報告した (*Endocrine J* 2024)。

本研究では、マウス膵島やヒト膵島、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内に包埋し、膵 β 細胞の生存および増殖を長期間にわたり経時的に観察する実験系を確立し、膵 β 細胞や他の膵島細胞の様々な条件下での生存および増殖メカニズムを解明し、効率的かつ長期的な膵 β 細胞増殖方法の開発および膵島移植療法の効率化を目指す。

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> マウス膵島、ヒト膵島、幼若ブタ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内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った。その結果、ヒト膵島、幼若ブタ膵島のいずれにおいても 3 か月以上の培養後に、グルコース反応性の膵 β 細胞増殖を認めた。また、長期間培養後のグルコースや GIP により誘導されるグルカゴン分泌反応も保たれていた。

<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、幼若ブタ膵島、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・生存を評価した。その結果、グルコキナーゼ活性化薬や GLP-1 受容体作動薬による膵 β 細胞増殖能も保たれていることが確認された。

<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したところ、ミトコンドリア機能の維持が示された。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現在進めている

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

Tsuno T, Li J, Nishiyama K, Kawasaki YI, Inoue R, Ong Yajima E, Nishiyama A, Yabe SG, Kin T, **Okochi H**, Tamura T, Shapiro AMJ, Oyadomari S, Kitamura T, Terauchi Y, ***Shirakawa J**. Imeglimin suppresses glucagon secretion and induces a loss of α -cell identity. *Cell Rep Med.* in press, 2025.

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)

共同研究担当教員である代謝疾患医科学分野の白川純教授と、定期的にオンラインでミーティングを行い、研究の進捗を共有し議論を重ねている。