

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 准教授
研究代表者 森田修平

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: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	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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端を解明しうること」が意義として期待される。</p> <p>令和6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」共同研究にて採択後、共同研究によって、下記概要と計画に示す成果や新規知見に関連しうる予備検討の結果をすでにいくつか得られており、継続によりさらなる発展が期待される。</p>		
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
森田 修平	和歌山県立医科大学 第一内科	准教授	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

令和6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」共同研究にて本課題を新規採択された後、共同研究によって In vivo での成果を得られている。すなわち、明らかな糖尿病が引き起こされる5週令において hIAPP homozygote トランスジェニックマウスの単離膵島では、野生型コントロールマウスに比して PD-L1 のタンパク発現量がすでに低下傾向であること、また、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 タンパク発現状態が 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明らかに異なることを見出した。このように、糖尿病発症前からすでに膵β細胞保護因子である PD-L1 の発現低下を認める点が明らかになったことから、今後 hIAPP トランスジェニックマウスの単離膵島の網羅的 RNA 解析を、コントロールマウスの単離膵島のものと比較を行い、前糖尿病状態での hIAPP トランスジェニックマウス膵島の病態を明らかにする。

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。

令和6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、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の網羅的 RNA 解析を行い、その profiling を検証した。

結果、5週令 hIAPP トランスジェニックマウス膵島では、野生型コントロールマウスに比し、糖尿病発症前であるにもかかわらず下記の特徴をすでに有することを見出した。

i) 自然免疫のみならず、獲得免疫を含む免疫応答関連遺伝子群の発現上昇が認められる。

ii) 膵β細胞関連の転写因子 (*MafA*, *Pdx1*, *Nkx6-2* など) の発現低下やインスリン遺伝子 (*Ins1*, *Ins2*) の顕著な低下が認められる。

これらの結果より、hIAPP トランスジェニックマウス膵島では、前糖尿病状態の時点ですでに、PD-L1 の発現低下のみならず、炎症細胞の浸潤および膵β細胞の identity が失われている可能性が高いことが示唆された。これらの結果の解釈は、生体調節研究所との共同研究で行われている。

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@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
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67回日本糖尿病学会年次学術集会

開催日; 2024年5月18日

演題; PD-L1 に着目した human IAPP の膵β細胞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。

- 前糖尿病状態の hIAPP トランスジェニックマウス単離膵島の網羅的 RNA 解析の解釈について
- 本研究の論文化の具体的な構想について(特に、図表の配置や今後必要な追加の研究について)