

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 8 年 4 月 27 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立健康危機管理研究機構  
職 名 上級研究員  
研究代表者 矢部茂治

下記のとおり令和 7 年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 : 25015)

1. 共同研究課題名	ヒト多能性幹細胞由来グルカゴン産生細胞を用いた小胞体ストレス応答による膵 α 細胞の機能および可塑性制御機構の解明		
2. 共同研究目的	血糖値を上昇させるホルモンであるグルカゴンは、膵島において 10-20%程度を占めるに留まる小さな内分泌細胞種である膵 α 細胞より分泌され、糖尿病患者においては膵 α 細胞量の増加とこれに伴うグルカゴンの過剰分泌による血糖値の悪化が見られる。小胞体ストレス応答は膵 β 細胞において機能および量の制御に重要な役割を担うことが知られているが、膵 α 細胞における小胞体ストレス応答の生理学的意義は不明である。本研究では、ヒト多能性幹細胞由来のグルカゴン産生細胞を用いて、小胞体ストレス応答による膵 α 細胞の機能および可塑性の制御機構を明らかにし、膵 α 細胞機能に着目した糖尿病の新たな治療法開発の基盤形成を目指す。		
3. 共同研究期間	令和 7 年 4 月 1 日 ~ 令和 8 年 3 月 3 1 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) 矢部茂治	国際医療研究所難治性疾患研究部	職名 : 外来研究員 学位 : 博士 (理学) 取得年月日 : 2007 年	研究総括, 実験, データ解析
(分担研究者)			

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 都野 貴寛

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

<1> ヒト多能性幹細胞由来グルカゴン産生細胞に、小胞体ストレス応答関連分子である ATF4 および CHOP の発現を誘導する糖尿病治療薬 imeglimin や ATF4 活性化薬または阻害薬を添加し、グルカゴン分泌および perifusion 実験や、グルカゴン分泌を制御する細胞全体での電気生理学的活動の Multielectrode Array (MEA)を用いた解析、蛍光色素による膜電位および細胞内カルシウム動態の解析、ミトコンドリア呼吸の解析を行う。

<2> ヒト多能性幹細胞由来グルカゴン産生細胞に、小胞体ストレス応答関連分子である ATF4 および CHOP の発現を誘導する糖尿病治療薬 imeglimin や ATF4 活性化薬または阻害薬を添加し、グルカゴンや、ARX、MAFB など膵  $\alpha$  細胞の分化・成熟に関わる転写因子群の遺伝子およびタンパク質発現を、経時的に解析する。

<3> 膵  $\alpha$  細胞特異的な ATF4 ノックアウトマウスを作成し、さらにこれらのマウスに通常食または高脂肪食負荷を行い、in vitro および in vivo でのグルカゴン分泌や膵  $\alpha$  細胞量の変化を解析する。

## 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。

糖尿病において、高血糖や高脂肪酸血症、炎症や低酸素など、種々の代謝ストレスが膵  $\beta$  細胞の小胞体ストレスを増大させ、アポトーシスによる機能的膵  $\beta$  細胞量の減少に至ると考えられている。一方で膵  $\alpha$  細胞でも糖尿病による小胞体ストレスの増大が報告されているが、その病態生理学的意義は不明であった。

申請者らは、マウス膵島、ヒト膵島、およびヒト多能性幹細胞由来グルカゴン産生細胞を用いて、膵  $\alpha$  細胞における小胞体ストレス関連分子である ATF4 および CHOP の発現上昇が、グルカゴン分泌の抑制および膵  $\alpha$  細胞の脱分化を誘導することを新たに報告した (Tsuno T, et al. *Cell Rep Med.* 2025;6:102254.)。グルカゴン分泌の抑制には、G タンパク質共役受容体 (GPCR) の Gs シグナルを担う Gs $\alpha$  の発現低下が重要であること、また膵  $\alpha$  細胞における細胞内カルシウム動態の抑制に関わることを見出した。膵  $\alpha$  細胞の脱分化については、膵  $\alpha$  細胞の分化・成熟を担う転写因子 MafB の発現低下を背景として、グルカゴン遺伝子の発現低下とともにインスリン遺伝子や膵  $\beta$  細胞の分化・成熟に関わる MafA および Pdx1 の発現上昇が惹起されることを明らかにした。さらに一連の現象について、糖尿病モデルマウスである db/db マウスおよび Akita マウスの生体内においても再現されることを確認した。

マウス膵島とヒト膵島には形態的・機能的差異が存在することが報告されている (Shirakawa J. *Diabetol Int.* 2021;12:349-355.)。また多能性幹細胞由来膵島様細胞は、ヒト膵島のみでは充足が困難である膵島移植のリソースとして世界中で研究が進められている。こうした背景から、糖尿病研究においては、マウスモデルのみならずヒト膵島およびヒト多能性幹細胞由来の細胞を用いて、複数のモデルでの一貫性を検討することが非常に重要であると考えられている。モデルマウスおよびヒト由来の試料を用いた本研究課題により示された、小胞体ストレス関連分子による膵  $\alpha$  細胞の機能ならびに可塑性制御の分子基盤は、新たな糖尿病治療開発の礎になると考えられる。

## 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: 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  $\alpha$  cell identity. *Cell Rep Med.*; 6: 102254 (2025).

②この共同研究に基づくとの記載のある論文

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68回日本糖尿病学会年次学術集会，2025年5月29日-31日，小胞体ストレス関連分子による膵 $\alpha$ 細胞の機能および可塑性制御の分子基盤解明。

2) 第98回日本内分泌学会学術総会，2025年6月5日-7日，小胞体ストレス関連分子を介した膵 $\alpha$ 細胞の機能と可塑性の制御機構解明。

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）

・申請者は、共同研究担当教員である代謝疾患医科学分野の都野貴寛助教および白川純教授と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。

・申請者と共同研究者の施設間において、ヒト多能性幹細胞由来グルカゴン産生細胞を輸送し、遺伝子発現解析、組織学的解析、機能解析を進めている。

・共同研究者の施設において、膵 $\alpha$ 細胞特異的 ATF4 ノックアウトマウスを樹立し、解析を進めている。また、共同研究者の施設において、膵 $\alpha$ 細胞特異的 CHOP ノックアウトマウスの作成も開始している。