

# 体内での膵β細胞再生による1型糖尿病に対する治療法の開発(2010年度)

研究代表者 片桐 秀樹 (東北大学大学院医学系研究科代謝疾患医学コアセンター センター長)

## 研究のねらい

体内に備わった抗糖尿病システムを活用して、膵β細胞を再生させる。

## 研究の動機

肥満の際には、インスリン抵抗性が生じるが、多くの場合、インスリンが過分泌され、肥満初期には糖尿病は発症しない。このインスリン過分泌には、膵β細胞の増加を伴うことが多く、これは、体に備わった抗糖尿病システムと考えられる。そこで、このシステムを膵β細胞が少なくなった糖尿病に活用して糖尿病治療につなげることができないかと発想した。

## 研究方法

肥満の際のインスリン過分泌につながるメカニズムとして、肝-脳-膵の臓器間神経ネットワークを発見した。そこで、本研究では、インスリン欠乏型の糖尿病のモデルマウスでこのネットワーク機構を活性化した場合、糖尿病が改善するか、を検討した。さらに、肝臓での遺伝子発現をマイクロアレイを用いて網羅的に検討し、肝臓からどのような分子によってインスリン過分泌が惹起されるのかをモデルマウスを用い検討した。

## 結果

ストレプトゾトシン投与による膵β細胞破壊糖尿病モデルマウス、膵β細胞が特異的に減少するAkitaマウスを用い、活性型MEKのアデノウィルス尾静注することにより、肝でERK経路を活性化させたところ、膵β細胞の再生が起こり、これらのモデルマウスのインスリン欠乏型糖尿病を改善させることができた。

さらに、活性型MEKのアデノウィルス尾静注した際、肝臓での遺伝子発現を網羅的に検討したところ、Interleukin-6の著明な発現上昇を見出した。そこで、Interleukin-6がこの臓器間相互作用に関与している可能性を検討するため、Interleukin-6のアデノウィルスを作製し、これをマウスに投与したところ、糖反応性のインスリン分泌の著明な亢進を認めたと、膵β細胞自体は増殖を示さなかった。

## 考察

肝でERK経路を活性化させた場合は、初期からの糖反応性のインスリン分泌の亢進と膵β細胞の増殖による長期のインスリン分泌亢進の2つの機序により、インスリン過分泌が生じる。Interleukin-6は、糖反応性のインスリン分泌の亢進には関与している可能性が推察されたが、膵β細胞の増殖の機序には関与していないものと考えられた。

## 今後の課題と進め方

上記肝臓での網羅的発現解析(マイクロアレイ解析)により、Interleukin-6以外にも多くの発現亢進を示した遺伝子を検出している。現在、これらの発現亢進分子の膵β細胞からのインスリン分泌や膵β細胞増殖に与える影響を検討し、臓器間ネットワークを活用した新たな糖尿病治療薬の開発、膵β細胞再生治療法の開発を目指す。

