

【基盤研究(S)】

生物系 (医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 メタボロミクスによる膵β細胞機能制御機構の解明とその臨床応用

神戸大学・大学院医学研究科・教授 **せい の すすむ**
清野 進

研究分野：糖尿病

キーワード：インスリン分泌、メタボローム

【研究の背景・目的】

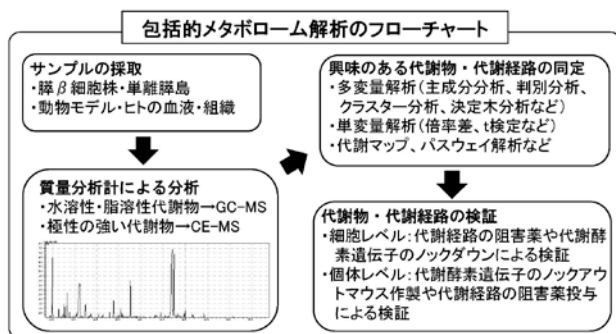
膵β細胞の糖・脂質代謝はβ細胞機能に極めて重要な役割を担っている。しかし、①インスリンの分泌制御、②膵β細胞の分化・再生、③糖尿病の発症や病態において、どのような糖・脂質代謝シグナルがそれらのメカニズムの鍵となっているかは殆ど不明である。本研究では下記の3つの課題を設定し、特性の異なる膵β細胞株、膵島、病態モデル動物やヒトのサンプルを用いて包括的メタボローム解析を行い、上記のメカニズムの鍵となる代謝シグナルを解明する。

1. インスリン分泌における糖・脂質代謝シグナルの同定とその役割の解明
2. 膵β細胞分化・再生における糖・脂質代謝シグナルの同定とその役割の解明
3. 糖・脂質代謝シグナルに由来する新たな糖尿病の病態マーカーと治療標的の同定

【研究の方法】

1. インスリン分泌における糖・脂質代謝シグナルの同定とその役割の解明

種々の条件で刺激した膵β細胞株における細胞内代謝物の包括的メタボローム解析を行い、新たな代謝シグナルを同定する。さらにシグナル間の相互作用を明らかにし、インスリン分泌における役割を細胞レベル、膵島レベル、個体レベルで解明する。



2. 膵β細胞分化・再生における糖・脂質代謝シグナルの同定とその役割の解明

任意のタイミングで膵β細胞を選択的に標識できるマウスを利用して、正常分化の過程や、病的状態における膵β細胞の包括的メタボローム解析を行い、分化・再生における糖・脂質代謝の役割を解明する。

3. 糖・脂質代謝シグナルに由来する新たな糖尿病の病態マーカーと治療標的の同定

2型糖尿病の動物モデルおよび正常、境界型、糖尿病のヒトを対象とした包括的メタボローム解析から糖・脂質代謝シグナルに由来する新たな糖尿病の病態マーカーおよび治療標的を同定する。

【期待される成果と意義】

課題1では、インスリン分泌に不可欠な新規代謝シグナルの発見だけでなく、これらのシグナルの相互作用の役割が明らかになることが予想され、新しい視点からインスリン分泌制御機構が解明されると同時に新規創薬ターゲットが同定されることが期待される。課題2では、細胞代謝というこれまで全く考慮されていない点から膵β細胞の分化・再生を理解できる可能性があり、β細胞の質的改善のみならず、β細胞そのものを増やすという糖尿病の新規な再生治療に結びつくことが期待される。課題3では、血糖やHbA1c以外の全く新しい糖尿病バイオマーカーが同定される可能性があり、糖尿病の発症予防や病態診断のブレイクスルーとなるだけでなく、糖尿病の新たな治療標的となるものと期待される。いずれの成果についても、生物学的な意義があるのはもちろんのこと、臨床応用面でも有用であり、医学的意義も極めて大きい。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Seino S, Shibasaki T, Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest* 121:2118-2125, 2011
- ・ Zhang CL, Katoh M, Shibasaki T, Minami K, Sunaga Y, Takahashi H, Yokoi N, Iwasaki M, Miki T, Seino S. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs. *Science* 325:607-610, 2009

【研究期間と研究経費】

平成24年度－28年度
167,600千円

【ホームページ等】

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/phys1/seino@med.kobe-u.ac.jp>