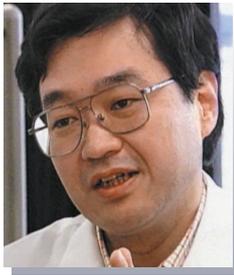


生物系



膵臓のインスリン分泌細胞を増殖させる肝臓からの神経ネットワークを発見 ～糖尿病の再生治療に応用性～

東北大学大学院医学系研究科教授 片桐 秀樹

【研究の背景】

世界的に肥満者数が激増しており、それに伴うメタボリックシンドロームや糖尿病患者の増加は大きな社会問題となっています。

肥満になるとインスリンの効きが悪くなり糖尿病発症につながりますが、この時、体はインスリン分泌細胞(膵臓β細胞)を増殖させて、インスリンの分泌を増やし、なんとか血糖値の上昇を防ごうとします。

私たちは、この体に備わった糖尿病予防機構を解明するとともに、肝臓-脳-膵臓とリレーされる臓器間の神経ネットワークを発見しました。

【研究の成果】

肥満の際には、肝臓でリン酸化酵素ERKが活性化されます。

このERKを、遺伝子を導入する手法を用いて、非肥満のマウスの肝臓で活性化させると、膵臓内のβ細胞が選択的に増殖する(図1)ことを見出しました。さらに、肝臓から脳、脳から膵臓への神経経路がこれに関わっていることがわかりました(図2)。

また、膵臓β細胞が減少した糖尿病マウスにおいて、この経路を活性化させると、膵臓β細胞が再生し、糖尿病が治療できることが示されました(図2右上)(Science 322: 1250-4, 2008)。

【今後の展望】

私たちは、以前、全身のエネルギー代謝を調節する神経ネットワーク機構を発見しました(Science 312:1656-9, 2006)が、今回、別の神経ネットワークが、インスリン分泌を調節していることを見出し、糖代謝もまた神経系により制御されていることがわかりました。

神経系、特に求心性神経の関与は、とりもなおさず脳の関与を示しており、これらの研究成果は、多臓器生物における糖代謝・エネルギー代謝の恒常性維持に対して、脳が中心的な役割を果たしていることを示唆します。

このことは、個体としての代謝恒常性維持機構の理解につながることから、生物学的に意義深いものと考えられます。

さらに、今回の研究成果は、神経ネットワークを刺

激することで、障害を受けた臓器を体内で再生させることを示しており、糖尿病の治療に限らず、体内に備わった細胞やシステムを用いた全く新しい概念での再生医療(図2)を切り開く可能性があります。

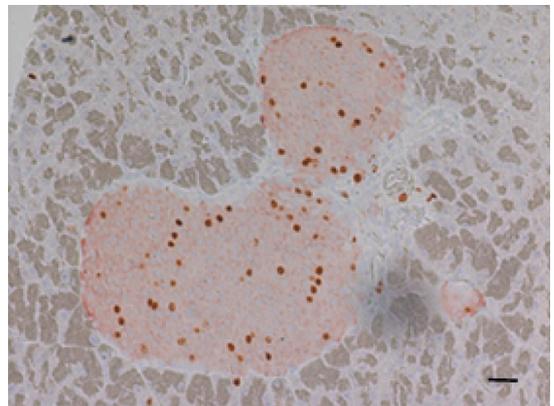


図1 肝臓への遺伝子導入後の膵臓 (Science 322: 1250-4, 2008より転載)

インスリンを赤、増殖している細胞の核を茶色(BrdU)に染色。肝臓でのERK活性化により、膵臓のランゲルハンス島内のインスリン産生細胞(β細胞)が選択的に増殖していることが示された。増殖は主にインスリン産生細胞に限られ、他の細胞の増殖は誘発しなかった。

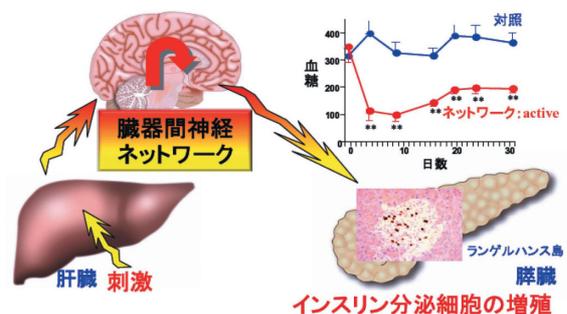


図2 インスリン分泌細胞を増殖させる臓器間神経ネットワーク

肝臓-脳-膵臓とリレーされる神経シグナルにより、インスリン分泌細胞が増殖する。

右上図:膵臓β細胞を減少させ糖尿病を誘発したマウスにおいて、肝臓でのERKを活性化させ、この臓器間の神経ネットワークを刺激すると、血糖値が改善し、その効果は1ヶ月以上持続した(赤)。

活用された科研費

平成18-19年度 基盤研究(B)「肝臓由来の新規抗肥満・抗糖尿病シグナルの解明と治療応用」
平成20-22年度 基盤研究(B)「メタボリックシンドロームにおける自律神経ネットワークの役割の解明」