

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和4（2022）年度 中間評価用〕

令和4年3月31日現在

研究期間	：2020年度～2024年度
課題番号	：20H05694
研究課題名	：臓器間ネットワークによる糖代謝恒常性維持機構の解明と糖尿病治療戦略の開発
研究代表者氏名（ローマ字）	：片桐秀樹（Hideki Katagiri）
所属研究機関・部局・職	：東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号	：00344664

研究の概要：

糖代謝は、インスリンによる食後の血糖上昇の抑制や糖新生による非摂食時の血糖低下抑制により、個体レベルで厳密に制御されており、その乱れが糖尿病発症につながる。本研究は、研究代表者が独自に見出した臓器間ネットワークの概念を発展させ、インスリン分泌、および、糖新生について、最先端技術を開発・活用して、個体レベルでの糖代謝制御の機序を解明し、新たな概念や治療標的の創出を目指す。

研究分野：代謝学

キーワード：臓器間ネットワーク、膵β細胞、インスリン分泌、糖新生

1. 研究開始当初の背景

これまで研究代表者らは、肝におけるERK経路の活性化を端緒とした肝-内臓神経求心路-中枢神経-迷走神経遠心路-膵β細胞の臓器間神経ネットワークが肥満の際の膵β細胞量増加のメカニズムとして機能していることを明らかとし、膵におけるその解剖学的・分子学的機序が解明した。さらにこれに類似したメカニズムにより、傷害後の肝再生が惹起されることも明らかとした。しかし、神経活性化だけで実際に膵β細胞の増殖をきたすことができるのかは明らかとなっていない。

また、糖代謝恒常性維持機構を考えた場合、絶食時の低血糖抑制メカニズムは生体にとって極めて重要なものである。また、糖新生の亢進は、糖尿病の病態機序としても重要である。しかし、その具体的な制御機構や肝・腎・小腸などの臓器別の糖新生の役割は不明な点が多く、さらには、糖新生経路別の基質の選択の仕組みや他臓器に及ぼす影響などについての研究はほとんどなされておらず、糖新生のメカニズムは謎に満ちている。

2. 研究の目的

本研究課題では、独自に見出した臓器間ネットワークの概念を発展させ、インスリン分泌と糖新生について、最先端技術を駆使して個体レベルでの糖代謝恒常性の機序を解明し、糖尿病治療開発につながる基盤とすることを目的とする。

3. 研究の方法

1. インスリン分泌については、マウスにおいて、膵に投射する迷走神経の選択刺激および抑制システムを開発する。さらに、この独自に開発した新規技術を用い、膵迷走神経を慢性的に刺激することにより、膵β細胞の増殖が惹起されるか、また、急性に刺激することにより、インスリンの基礎分泌および糖応答性分泌に影響を与えるかについて検討する。

2. 糖新生については、糖新生臓器における主要な糖新生経路を各々阻害するモデルマウス、臓器内あるいは臓器間で二重に阻害するモデルマウスを作製し、各臓器における糖代謝や臓器機能に関する表現型、および、遺伝子改変をした臓器と異なる他の臓器や個体全身に及ぼす表現型を解析する。臓器をまたいだ表現型の得られたモデルについては、糖新生臓器と他臓器を結ぶ新たな臓器間ネットワークメカニズムの解明を進める。

4. これまでの成果

1. fiber-less optogeneticsの技術を末梢神経および末梢臓器に適応し、膵に投射する迷走神経を選択的に刺激するテクノロジーを開発した。マウスの体外より近赤外光を照射することで、任意のタイミングで迷走神経を刺激することが可能となった。

実際、血流の測定を行うことで、近赤外光照射により十二指腸や肝での血流増加を起さず、膵飲みの血流増加をきたすことを観察できた。このことは、この新たなシステムを活用することで、腹腔内の膵以外の臓器に投射する迷走神経を刺激することなく、膵に投射する神経のみを選択的に刺激できていることを示すものと考えられた。

さらに、上記の独自技術を活用し、膵に投射する迷走神経を2週間にわたり間欠的に刺激を行ったところ、

著明に膵β細胞の増殖が誘導し、膵β細胞量を増やすことに成功した。さらに、急性の刺激では、インスリンの基礎分泌には影響を与えず、糖負荷後のインスリン分泌を著明に亢進させることを見出した。このことから、膵に投射する迷走神経は、急性には糖応答性インスリン分泌を制御するとともに、慢性的には膵β細胞量を制御していることが明らかとなった。を一時的な機能制御のみならず、細胞増殖といった刺激終了後も影響を継続させる強い効果を及ぼしうるものであることが明らかとなった。

さらに、ストレプトゾシンを用いた糖尿病モデルマウスにおいて、慢性の膵投射迷走神経刺激により、血糖値の上昇を抑制できた。これらの成果は、膵β細胞増殖を介した糖尿病の治療応用につながる可能性を期待させるものと考えられる。

2. 肝・腎・小腸といった糖新生を行っていることが知られている臓器において、主要な糖新生経路を各々阻害するモデルマウスの作製に成功した。これらのモデルを解析することにより、まず、腎・肝における想定外の表現型が得られており、肝や腎における各糖新生経路には、これまで知られていない生理的役割があることが示唆されている。現在、そのメカニズムについて、重点的に検討を進めている。

さらに、肝における糖新生経路をそれぞれ阻害したモデルマウスにおいて、筋において、阻害した経路別に異なる表現型が認められた。これにより肝における糖新生の変化が、筋での表現型に大きく関わること、用いる糖新生経路の違いにより、異なった機序が存在することが明らかとなった。この肝から筋への新たな臓器間ネットワークについて、現在、そのメカニズムを詳細に検討している。

これらの成果は、各臓器の糖新生経路はこれまで知られていない重要な生理的役割を果たしていることを示すものであり、臓器間ネットワークや個体レベルでの制御について、新たな概念を提唱するものと考えられる。

5. 今後の計画

1. 神経シグナルによるインスリン分泌に関する研究については、予定していた計画をほぼ達成できた。この研究で開発された臓器選択的自律神経制御のテクノロジーをさらに発展させ、膵に投射する迷走神経を選択的に抑制する技術を開発や膵以外の臓器での神経制御の開発につなげる。

2. 糖新生研究については、上記の予想外の表現型について、その機序の解明を進める。特に、肝や腎での各々の糖新生経路を抑制したモデルマウスにおいて、それぞれの臓器での表現型の詳細な解析を進めるとともに、代謝物解析などの手法を駆使して、メカニズムの解明を進める。

さらに、肝による糖新生経路の変化が筋に及ぼす影響について、この新たな臓器間ネットワークの仕組みの解明を進める。血中を流れる代謝物やホルモン、神経経路の役割について、測定および介入によりメカニズム解明につなげる。特に神経については、本研究で開発された臓器別神経制御のテクノロジーを駆使して、各臓器での糖新生の制御機構や糖新生変化に由来する他臓器や全身の代謝状態への変化について検討する。これらの解析を通じ、謎の多い糖新生の制御機構や個体レベルでの新たな役割、臓器別経路別意義についての解明につなげる。

6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

本研究の直接の成果による論文は、現在、改訂中、投稿中、投稿準備中の段階である。研究代表者は2020年10月10日に日本糖尿病学会ハーグドーン賞受賞講演を行った。

7. ホームページ等

URL: <http://www.diabetes.med.tohoku.ac.jp/>