

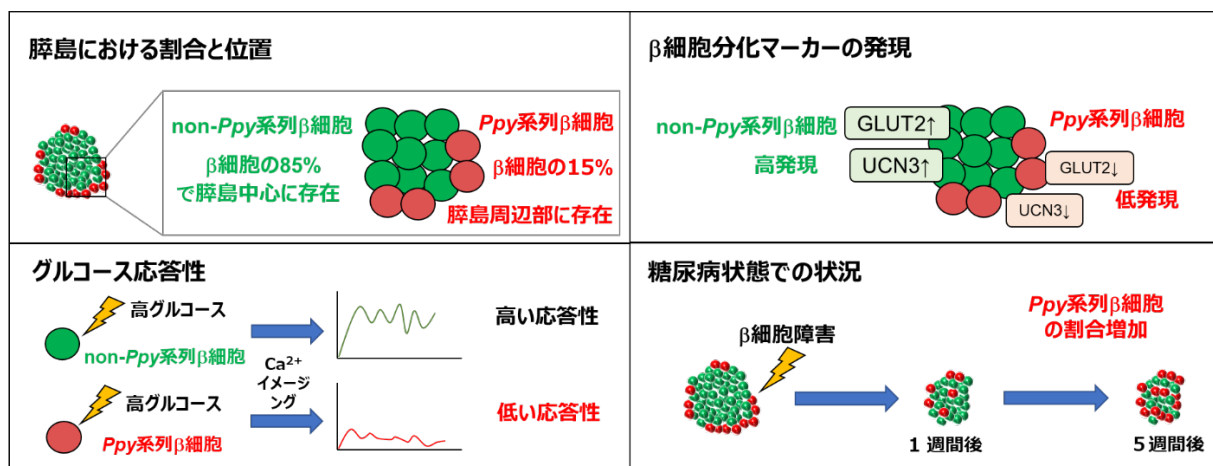
2021年9月10日

報道関係者 各位

糖尿病の悪化のカギを握る新たなタイプのβ細胞を発見 新規糖尿病治療にむけた創薬のターゲットとなりうる細胞集団

群馬大学生体調節研究所(群馬県前橋市) 分子糖代謝制御分野の深石貴大 医師 (群馬大学 特別研究学生/東京医科歯科大学 研究生)、中川祐子助教、藤谷与士夫教授らの研究グループは、順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学等との共同研究で、**インスリン^{注1)}**を産生する**β細胞^{注1)}**が遺伝子発現プロファイルの異なる7つの亜集団から構成されることを明らかにしました。さらにこれら亜集団の中に、**PP細胞^{注2)}**と遺伝子発現プロファイルが近い、「Ppy系列β細胞」が存在することを発見しました。この系列のβ細胞は高血糖への反応性が低い一方で、高血糖ストレスに強く、その結果、いくつかの種類の糖尿病状態の膵島において、その割合が著増することを明らかにしました。本研究は、β細胞の多様性に関する新たな情報をもたらすとともに、糖尿病発症および増悪メカニズムの一端を解明する成果と考えられ、今後、新たな糖尿病治療の開発につながる可能性があります。

本研究の成果は2021年9月9日17時(日本時間)に**Diabetologia**(欧州糖尿病学会雑誌, IF=10.12(2020年))にon lineで公開されます。



本研究で明らかになった2つの異なるβ細胞系列の違い

1. 本件のポイント

- 糖尿病発症の過程において、 β 細胞の数と機能が低下することが知られていた。
- PP細胞^{注2)}を特徴づけるPpy遺伝子^{注2)}を活性化した細胞が、PP細胞以外の内分泌細胞、例えば β 細胞へも分化することが細胞系譜追跡実験で明らかになった。
- シングルセル遺伝子発現解析^{注3)}を用いて膵島細胞を網羅的に解析したところ、 β 細胞のなかに、遺伝子発現プロファイルがPP細胞のそれに近い、「Ppy系列 β 細胞」が存在することを明らかにした。
- 「Ppy系列 β 細胞」は、それ以外の「non-Ppy系列 β 細胞」よりも、グルコース応答性の Ca^{2+} 流入反応が低いことが示された。
- いくつかの実験的糖尿病において、時間経過とともに、 β 細胞におけるPpy系列 β 細胞の割合が増加することが示された。
- 糖尿病患者の膵島^{注4)}では、ストレスには強いが、高グルコースに反応してインスリンを分泌する能力が低い「Ppy系列 β 細胞」が多数を占めることが病気の発症や進展にかかわることが示唆された。

2. 本件の概要

糖尿病患者数は全世界レベルで増加しており、持続可能な開発目標SDGs 3.4では非感染性の疾患による死亡数を減少させることが世界的な目標のひとつに掲げられています。糖尿病発症の原因のひとつに、インスリンを産生する唯一の細胞として知られる β 細胞の数と質の低下が考えられます。特に若年者に発症が多い1型糖尿病においては、自身の免疫系により β 細胞が破壊されてしまうため、血糖コントロールの維持にはインスリンの頻回投与が必要となります。

我々の研究チームは β 細胞の恒常性維持機構とその破綻による糖尿病発症についての研究を長年行ってきました。今回私たちは膵ラ氏島（膵島）に存在するが、あまり役割が明らかにされていないPP細胞の役割を明らかにすべく、PP細胞を特徴づけるPpy遺伝子を発現する細胞の系譜追跡を行いました。その結果、Ppy遺伝子を発現する細胞はPP細胞のみならず、 β 細胞を含む様々な膵内分泌細胞に分化することが明らかになりました。そしてPpy遺伝子を活性化した履歴のある β 細胞を「Ppy系列 β 細胞」と命名しました。この細胞集団は普段は β 細胞のうちの15%程度を占め、マウス膵島の辺縁部に位置するという特徴があることが分かりました。

そこで、シングルセル遺伝子発現解析^{注3)}を用いて、膵島に存在する細胞の網羅的な遺伝子発現解析を行いました。その結果、 β 細胞は遺伝子発現プロファイルの異なる7つの亜集団に分類されることが分かりました。また、その中に、PP細胞と遺伝子発現プロファイルが似ている β 細胞を見出し、「Ppy系列 β 細胞」の存在が確認されました。

つぎに、ふたつの β 細胞系列、すなわち「Ppy系列 β 細胞」とそれ以外の「non-Ppy系列 β 細胞」の機能の違いを調べることにしました。まず両者間での遺伝子発現プロファイルの相違を調べたところ、「Ppy系列 β 細胞」は、Ucn3やGLUT2といった β 細胞の分化マーカーの発現が相対的に低下している一方で、Ppy, Gcg(グルカゴン), Som(ソマトスタチン)等のインスリン以外のホルモン遺伝子を発現していることが分かりました。そこで、「Ppy系列 β 細胞」のグルコース応答性の Ca^{2+} 流入を調べたところ、「non-Ppy系列 β 細胞」に比べて有意に低下していることが判明しました。さらに、 β 細胞を傷害させる薬剤をマウスに投与して糖尿病を誘発させたところ、時間が経過するにつれて残存 β 細胞の中に占める「Ppy系列 β 細胞」の相対的割合が増加することが分かりました。以上のことから、「Ppy系列 β 細胞」は β 細胞としての機能は低い一方で、何らかの理由により高血糖ストレス下で生き残りやすいことが考えられます。すなわち、このような β 細胞が糖尿病の膵島で割合が増えることが、糖尿病の発症や悪化に関係している可能性があります。

今後、Ppy系列 β 細胞の詳しい特徴や、Ppy系列からnon-Ppy系列 β 細胞への転換方法などが明らかにされることにより、糖尿病の進展機構の解明や、あらたな治療法の開発につながることを期待されます。

<用語解説>

注1) インスリン、 β 細胞

血糖値を低下させる働きのある唯一のホルモン。 β 細胞から血液中に分泌され、肝臓・筋肉・脂肪細胞などで細胞内へのグルコースの取り込みを促進する。インスリンが不足すると、肝臓・筋肉・脂肪組織などの臓器でグルコースの利用や取り込みが低下し、血液中のグルコースレベルが増加し、糖尿病となる。

注2) Ppy、PP細胞

膵島に存在する主な4種類の内分泌細胞のうちのひとつが、pancreatic polypeptide (PP)を産生するPP細胞である。Ppy遺伝子はPPをコードする。したがって、Ppy遺伝子はPP細胞を特徴づける遺伝子の代表的なものと考えられる。PPには摂食抑制作用が報告されている。

注3) シングルセル遺伝子発現解析

細胞集団の転写産物を1細胞ごとに網羅的に解析する手法。そのため、従来行われていた集団の平均値としてではなく、一つひとつの細胞や分子の個性を維持したまま解析すること

が可能になった。細胞集団を構成する細胞がどう分類できるかが未知のままでも、細胞集団を亜集団にクラスタリングして特徴を抽出することが可能な解析法である。

注4) 膵島

糖代謝に関連するホルモンを血液中に分泌することにより、血糖調節を司る膵臓内に存在する組織。 α 細胞、 β 細胞、 δ 細胞、PP細胞の4種類の細胞（それぞれ、グルカゴン、インスリン、ソマトスタチン、PPを産生する）で構成されている。ランゲルハンス島とも呼ばれる。

3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

4. 論文詳細

論文名: **Characterisation of Ppy-lineage cells clarifies the functional heterogeneity of pancreatic beta cells in mice**

掲載誌: **Diabetologia** (The Journal of European Association for the study of Diabetes : 英国) , 公開日: **2021年9月9日 (日本時間17時)**

著者: 深石貴大^{1,2}, 中川祐子¹, 福中彩子¹, 佐藤隆史¹, 原 朱美^{3,4,5}, 中尾啓子⁵, 斉藤美知子^{6,7}, 河野憲二⁶, 宮塚 健^{3,4}, 田蒔基行⁸, 松久宗英⁸, 松岡孝昭⁹, 山田哲也², 綿田裕孝^{3,4}, 藤谷与士夫^{1*} (1. 群馬大学生体調節研究所 分子糖代謝制御分野; 2. 東京医科歯科大学代謝内分泌学; 3. 順天堂大学代謝内分泌内科学; 4. 順天堂大学先進糖尿病治療学; 5. 埼玉医科大学生理学; 6. 奈良先端科学技術大学院大学; 7. 京都薬科大学バイオサイエンス研究センター; 8. 徳島大学先端酵素学研究所; 9. 和歌山県立医科大学第一内科学. *責任著者)

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 分子糖代謝制御分野 教授 藤谷 与士夫 TEL : 027-220-8855

E-MAIL : fujitani@gunma-u.ac.jp

携帯: 090-1137-7541

同研究所 庶務係

係長 富澤 一未 TEL : 027-220-8822

E-MAIL : kk-msoumu4@jimu.gunma-u.ac.jp