



2021年10月1日

報道関係者 各位

## ヒト膵β細胞の新たな保護メカニズムを解明 ～新規糖尿病治療法の開発への可能性～

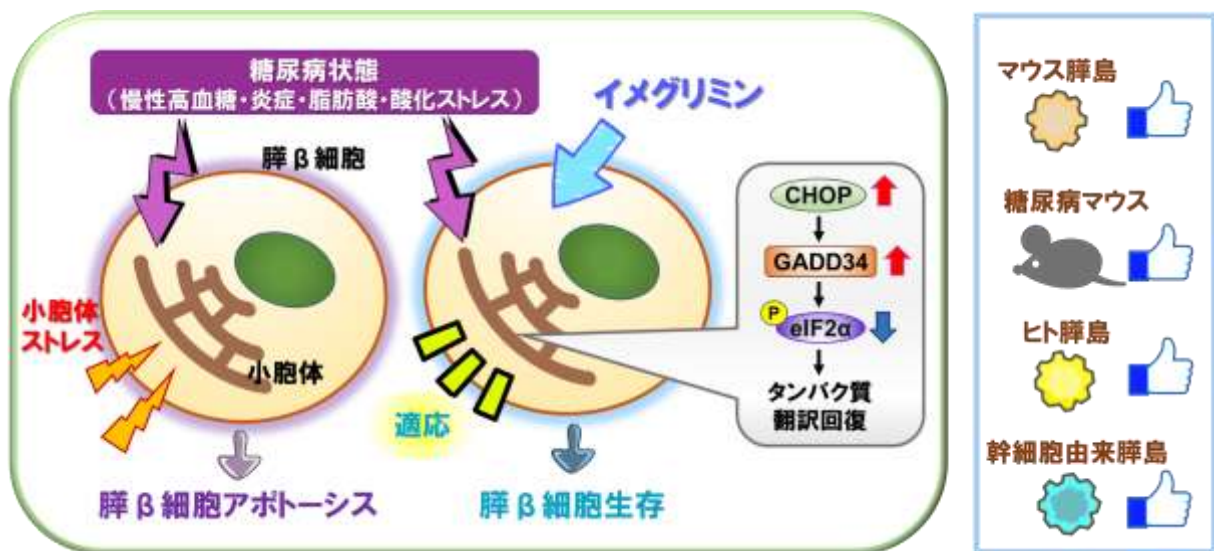
群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）の、Li Jinghe 研究員、白川純教授らの研究グループは、横浜市立大学、アルバータ大学（カナダ）、シンガポール国立大学、徳島大学等との共同研究で、ヒト膵β細胞の新たな保護メカニズムを解明しました。

膵臓の膵島という組織に存在する膵β細胞の量が少なくなり、膵β細胞が作り出すインスリンが不足することが、糖尿病を発症する原因の1つとされています。糖尿病状態では、高血糖や体の中の炎症などにより膵β細胞にストレスがかかり細胞死（アポトーシス）に至り、さらなる糖尿病の悪化につながります。そこで、膵β細胞をこのようなストレスから守る糖尿病の治療法開発が求められています。

今回、私たちはイメグリミンという新しい糖尿病治療薬が膵β細胞に与える影響について詳細に解析しました。その結果、糖尿病により引き起こされる小胞体ストレスという細胞の生存に重要なストレス応答を変化させることにより、タンパク質の合成（翻訳）を回復させ、膵β細胞をアポトーシス（細胞死）から防ぐことを明らかにしました。興味深いことに、イメグリミンは小胞体ストレスで誘導されるタンパク質を一過性上昇させることにより、ストレス応答を負に帰還して制御（ネガティブフィードバック）することがわかりました。

この膵β細胞保護作用は、マウスの膵島や糖尿病モデルマウスで作用するだけでなく、ヒトの膵島やヒト多能性幹細胞由来の膵島においても認められました。本研究によって、ヒト膵β細胞の新たな保護メカニズムが明らかとなり、糖尿病の治療法開発や再生医療の発展に貢献すると思われます。

本研究の成果はDiabetes誌（the American Diabetes Association：米国）に掲載されました。



## 1. 本件のポイント

- 糖尿病治療においてインスリンを作り出す膵β細胞を保護する方法が求められている。
- 新規糖尿病治療薬であるイメグリミンの膵β細胞への作用は不明であった。
- イメグリミンは膵β細胞で小胞体ストレス応答を調節し膵β細胞を保護した。
- イメグリミンはネガティブフィードバック機構を介してタンパクの合成（翻訳）を回復した。
- この効果は、ヒトの膵島やヒトの多能性幹細胞由来の膵島でも認められた。

## 2. 本件の概要

我が国において糖尿病は成人の6人に1人が発症し、国民病とされています。膵臓の膵島という組織に存在する膵β細胞の量が少なくなり、膵β細胞が作り出すインスリンが不足することが、糖尿病を発症する原因の1つとされています。糖尿病状態では、高血糖や体の中の炎症などにより膵β細胞にストレスがかかり細胞死（アポトーシス）に至り、さらなる糖尿病の悪化につながります。そこで、膵β細胞をこのようなストレスから守る糖尿病の治療法開発が求められています。

糖尿病状態においては、慢性的な高血糖や肥満に伴う脂肪酸（遊離脂肪酸）の増加、炎症や活性酸素の産生が過剰となる酸化ストレスなどにより、膵β細胞に小胞体ストレスというストレス応答が引き起こされ膵β細胞がアポトーシス（細胞死）に至ることが知られています。小胞体ストレスは、統合的ストレス応答（ISR）とよばれる細胞の生存や維持に重要な役割を果たしており、糖尿病だけでなく、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患や脂肪肝、心筋梗塞、

動脈硬化、がんの増殖や転移、さらには腎臓病など、非常に多くの疾患の引き金となることがわかっています。

今回、イメグリミンという新たな糖尿病治療薬の膵β細胞への影響を解析したところ、インスリン分泌や膵β細胞の増殖を改善するだけでなく、膵β細胞の生存を高めることがわかりました。そこで、イメグリミンにより膵β細胞の中でどのような変化が起きているのか、遺伝子の発現を解析したところ小胞体ストレスに関連する遺伝子の発現が上昇していることを見出しました。これまでCHOPタンパク質は、小胞体ストレスにおいてアポトーシスを引き起こす遺伝子として知られていましたが、興味深いことにイメグリミンはCHOPタンパク質を上昇させることにより、膵β細胞のアポトーシスを抑制していることがわかりました。これらの機序を詳しく解析すると、CHOPタンパク質の一過性の上昇が、GADD34タンパク質の上昇およびeIF2αタンパク質のリン酸化を元に戻す脱リン酸化を引き起こすことを明らかにしました。小胞体ストレスでは、eIF2αタンパク質がリン酸化されてタンパク質の合成（翻訳）が抑制されることが細胞死を引き起こす原因とされています。イメグリミンは、CHOPタンパク質とGADD34タンパク質を介して、負の帰還制御（ネガティブフィードバック）によりeIF2αタンパク質を脱リン酸化し、タンパク質の翻訳を回復させ膵β細胞を生存させるという新たな効果が示されました。

以前は、マウスやラットなどの動物モデルの膵島を用いた糖尿病治療研究が世界中で主流でしたが、最近になりヒトと動物モデルの膵島では様々な点で異なっているということがわかってきており、糖尿病治療に向けてはヒトの膵島を用いた研究を行うことが重要とされています。しかし、日本においてヒトの膵島を研究に使用することは困難でした。群馬大学生体調節研究所の白川純教授らのグループは、海外から膵島移植で余った膵島を輸入して研究に使用し、またiPS細胞などのヒト多能性幹細胞由来の膵島も研究に使用しています。本研究でも、イメグリミンの膵β細胞保護効果をマウスの膵島や糖尿病モデルマウスだけでなく、ヒトの膵島やヒト多能性幹細胞由来の膵島においても確認しました。ヒト膵島でも効果が認められたことから、実際の糖尿病治療へ応用できる可能性が示され、またヒト多能性幹細胞由来の膵島での効果により膵島の再生医療に役立つことが期待されます。

### 3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

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

生体調節研究所代謝疾患医科学分野

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

## 5. 論文詳細

・論文名 : Imeglimin ameliorates  $\beta$ -cell apoptosis by modulating the endoplasmic reticulum homeostasis pathway

・論文著者 : Li Jinghe<sup>1,2</sup>, 井上亮太<sup>1,2</sup>, 富樫優<sup>2</sup>, 奥山朋子<sup>2</sup>, 佐藤葵<sup>1</sup>, 京原麻由<sup>2</sup>, 西山邦幸<sup>1,2</sup>, 都野貴寛<sup>1,2</sup>, 宮下大介<sup>2</sup>, 金達也<sup>3</sup>, A.M. James Shapiro<sup>3</sup>, Resilind Su Ern Chew<sup>4</sup>, Adrian Kee Keong Teo<sup>4,5</sup>, 親泊政一<sup>6</sup>, 寺内康夫<sup>2</sup>, 白川 純<sup>1,2,\*</sup> (1. 群馬大学生体調節研究所代謝疾患医科学分野、2. 横浜市立大学医学部分子内分泌・糖尿病内科、3. アルバート大学臨床膵島研究室、4. シンガポール国立大学分子細胞生物研究所、5. シンガポール国立大学 Yong Loo Lin医学部、6. 徳島大学先端酵素学研究所. \*, 責任著者)

・Diabetes誌 (the American Diabetes Association : 米国)

・公開日 : 2021年9月29日

### 【本件に関するお問合せ先】

群馬大学生体調節研究所庶務係

TEL : 027-220-8822

E-MAIL : [kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp](mailto:kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp)