

インスリンを作る細胞を守る新たな方法を発見

～糖尿病の新規治療法開発への貢献に期待～

ポイント

- ・ グルコキナーゼの抑制が糖尿病で起こるインスリン産生細胞の量の低下を防ぐことを発見。
- ・ グルコキナーゼを抑制することで、糖尿病マウスの高血糖を改善させることに成功。
- ・ 新薬開発など糖尿病に対する新たな予防法・治療法の進展に期待。

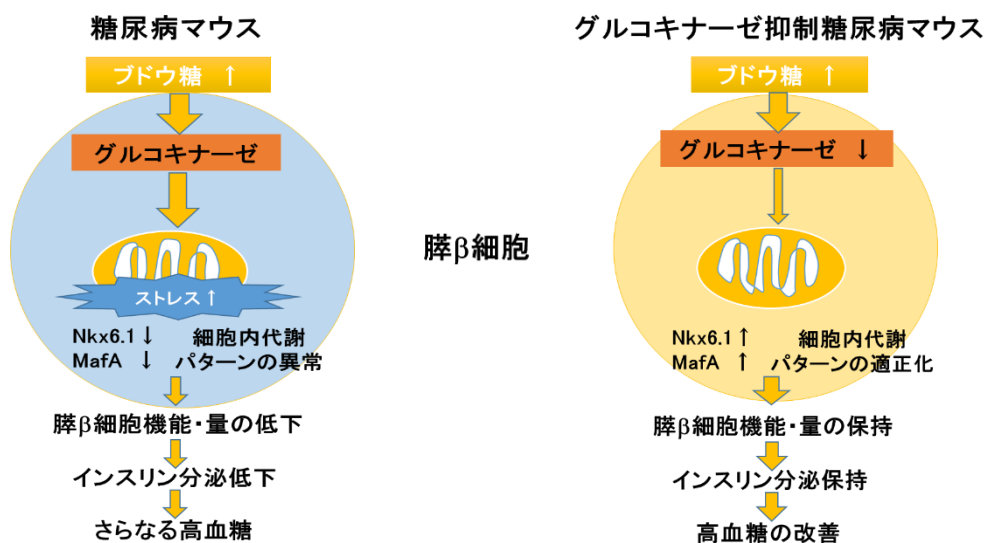
概要

北海道大学大学院医学研究院の中村昭伸講師，大森一乃客員研究員，渥美達也教授らの研究グループは，横浜市立大学大学院医学研究科の寺内康夫教授との共同研究により，インスリンを作る細胞を守る新たな方法を発見しました。

糖尿病では，血糖値を下げるホルモンであるインスリンを産生・分泌する膵β細胞の量が低下しているといわれています。そのため，膵β細胞の量を保持する方法を確立することが，糖尿病の本質的治療につながると考えられます。

そこで，ある糖尿病モデルマウスにおいて，グルコキナーゼ*¹という酵素に着目し，グルコキナーゼの働きを約半分にしたマウスを作製しました。このマウスは，グルコキナーゼの働きが正常な糖尿病マウスに比べ，膵β細胞量，インスリン分泌量が多く，高血糖が改善し，生存期間も長くなっていることがわかりました。この「グルコキナーゼの抑制が糖尿病で起こるインスリン産生細胞の量の低下を防ぐ」という知見は，今後の糖尿病の新規治療法開発への貢献に期待されます。

なお，本研究成果は，2021年2月18日（木）公開の米国糖尿病学会誌 Diabetes にオンライン掲載されました。



糖尿病マウスのインスリン産生・分泌細胞（膵β細胞）におけるグルコキナーゼ抑制モデル

【背景】

糖尿病の中でも日本人の9割以上を占める2型糖尿病^{*2}では、血糖値を下げるホルモンであるインスリンの分泌が糖尿病の進行につれ低下することが報告されており、インスリンを産生・分泌する細胞である膵β細胞の機能及び量の低下が2型糖尿病の病態の中心であることが明らかになってきました。そのため、膵β細胞の機能及び量を保持する方法を確立することが、糖尿病の本質的治療につながると思われています。

糖尿病状態で膵β細胞の機能・量が低下する要因の一つとして、血糖値が高い（高血糖）状態のため、膵β細胞では多くのブドウ糖を代謝して処理しなければなりません。その結果、膵β細胞に多くのストレスが生じ、膵β細胞の機能・量が低下し、血糖値を下げるのに必要なインスリンが分泌できなくなり、さらなる高血糖が生じます。

そこで、膵β細胞でのブドウ糖代謝を調節する酵素であるグルコキナーゼの働きを抑制することで、過剰なブドウ糖代謝を適正化することにより、膵β細胞機能・量の低下を予防し得る可能性を考えました。

【研究手法】

グルコキナーゼの遺伝子発現が約半分であるグルコキナーゼヘテロ欠損マウスと肥満2型糖尿病のモデルマウスであるdb/dbマウスを用いて、グルコキナーゼヘテロ欠損db/dbマウスを作製しました。そして、グルコキナーゼが欠損していないdb/dbマウスを対照とし、血糖値、生存期間、膵β細胞機能・量、発現遺伝子、ミトコンドリア^{*3}の形態、代謝産物などについて比較検討しました。

【研究成果】

db/dbマウスに比べ、グルコキナーゼヘテロ欠損db/dbマウスでは、膵β細胞量、インスリン分泌量が多く、高血糖が改善し、生存期間も長くなっていることがわかりました。また、グルコキナーゼヘテロ欠損db/dbマウスの膵島では、db/dbマウスの膵島に比べ、ストレス関連遺伝子の発現が減少しており、膵β細胞の機能や成熟に重要な転写因子であるNkx6.1^{*4}やMafA^{*5}の発現が上昇していました。さらに糖尿病マウスでみられるミトコンドリアの形態異常及びブドウ糖代謝パターンの異常が、グルコキナーゼヘテロ欠損db/dbマウスで改善していることがわかりました。

以上の結果より、グルコキナーゼの働きを抑制することで、過剰なブドウ糖代謝が適正化され、膵β細胞機能・量の低下を防ぐことを実証しました。さらにその結果、糖尿病マウスの血糖値を改善し、生存期間も延長させることを明らかにしました。

【今後への期待】

糖尿病が強く疑われる者（糖尿病有病者）、糖尿病の可能性を否定できない者（糖尿病予備群）はいずれも約100万人と推計されており、糖尿病有病者は増加の一途をたどっています。糖尿病は進行すると失明に至る場合や透析治療を余儀なくされる場合があるのみならず、心筋梗塞や脳梗塞などの発症が増加します。そのため本人のみならず介護に関わる家族等の負担、さらには医療費増加の一因となっており社会全体の問題に直結します。すなわち糖尿病の予防及び根治に向けた治療法の確立は、医学的のみならず社会的、経済的観点からも早急に対応しなくてはなりません。

今回発見した「膵β細胞内の過剰なブドウ糖代謝を適正化することにより、糖尿病でみられる膵β細胞機能・量の低下を予防する」という概念は、新たな糖尿病の予防法・治療法の提唱であり、グルコキナーゼの抑制は糖尿病の本質的治療につながる可能性があります。今後、創薬などを通じて、臨床応用に展開できることが期待されます。

論文情報

論文名 Glucokinase inactivation paradoxically ameliorates glucose intolerance by increasing beta-cell mass in db/db mice (グルコキナーゼの不活性化は膵 β 細胞量を増加させることにより db/db マウスの耐糖能を改善する)

著者名 大森一乃¹, 中村昭伸¹, 三好秀明², 山内裕貴¹, 川田晋一郎¹, 高橋清彦¹, 北尾直之¹, 野本博司¹, 亀田 啓¹, 曹 圭龍^{1,3}, 寺内康夫⁴, 渥美達也¹ (¹北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室, ²北海道大学大学院医学研究院糖尿病・肥満病態治療学分野, ³北海道大学病院臨床研究開発センター, ⁴横浜市立大学大学院医学研究科分子内分泌・糖尿病内科学教室)

雑誌名 Diabetes (糖尿病学の専門誌)

DOI 10.2337/db20-0881

公表日 2021年2月18日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 講師 中村昭伸 (なかむらあきのぶ)

T E L 011-706-5915 F A X 011-706-7710 メール akinbo@huhp.hokudai.ac.jp

U R L <https://med2-hokudai.jp/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimuhokudai.ac.jp

【用語解説】

- *1 グルコキナーゼ … 膵 β 細胞や肝臓などに発現しているブドウ糖の代謝に関わる酵素。
- *2 2型糖尿病 … 糖尿病の大多数を占める成因而あり、複数の遺伝因子に過食・運動不足などの生活習慣が環境因子として加わり発症する。
- *3 ミトコンドリア … ほぼ全ての真核細胞にある細胞小器官で、ブドウ糖代謝などを行いエネルギーの合成を行っている。
- *4 Nkx6.1 … 正式名称は NK6 homeobox 1。膵 β 細胞の機能・成熟等に関与する転写因子の一つ。
- *5 MafA … 正式名称は v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family, protein A。Nkx6.1同様、膵 β 細胞の機能・成熟等に関与する転写因子の一つ。