

プレスリリース

2022 年 10 月 4 日

報道機関各位

杏林大学

新規マイトファジー可視化マウスにより
糖尿病におけるミトコンドリア品質管理の重要性を発見
～糖尿病治療の新たな標的となる可能性～

概要

杏林大学医学部細胞生化学教室の青柳 共太准教授、今泉 美佳教授らによる研究グループは新潟大学大学院医歯学総合研究科機能制御学分野の山下 俊一助教、神吉 智文教授らとの共同研究で、マイトファジー（オートファジーによるミトコンドリア分解）可視化マウスを開発し、インスリンを分泌する膵 β 細胞では肥満に伴って細胞内に傷ついて機能不全となった不良ミトコンドリアが蓄積することでインスリン分泌が低下することを見いだしました。

本研究の発見は膵 β 細胞内への不良ミトコンドリアの蓄積を防止する新たな糖尿病治療薬の開発につながる可能性があります。本成果は 2022 年 10 月 1 日に欧州糖尿病学会誌 *Diabetologia* にオンライン速報版として掲載されました。（掲載 URL: <https://diabetologia-journal.org>）

研究の概要をご案内しますので、報道資料としてご一読いただけますと幸いです。

本研究成果のポイント

- ・ 膵 β 細胞特異的マイトファジー可視化マウスを開発
- ・ 肥満マウスの膵 β 細胞では機能不全となった不良ミトコンドリアが蓄積していることを発見
- ・ 膵 β 細胞におけるミトコンドリアの品質維持を目的とした新たな糖尿病治療薬の開発に期待

背景

インスリンは血糖降下作用を持つホルモンで、膵臓のランゲルハンス氏島(膵島)内の膵β細胞から分泌されます。食事をして血糖値が上がると、膵β細胞から分泌されたインスリンがインスリン標的組織(肝臓、筋肉、脂肪など)に作用し、インスリン標的組織の細胞が血中から糖を細胞内に取り込むことで血糖値が下がります。肥満などによって引き起こされる、いわゆる生活習慣病である2型糖尿病は、膵β細胞から分泌されるインスリンの量が減少したり、インスリンの標的組織におけるインスリンの効き方が弱まることにより慢性的な高血糖となる疾患です。特に日本人の2型糖尿病の発症にはインスリン分泌の減少がより重要であると考えられています。肥満などにより膵β細胞からのインスリン分泌が減少する原因を明らかにすることは糖尿病の病態の解明だけでなく、新しい糖尿病治療薬の開発に繋がることが期待されます。

膵β細胞は血糖上昇に伴って細胞内に取り込んだ糖をミトコンドリアで代謝することによってATPを産生し、インスリンを分泌しています。そのため、血糖依存的な膵β細胞からのインスリン分泌においてミトコンドリアは必要不可欠な役割を果たしています。ところが、ミトコンドリアは働き続けると有毒な活性酸素を産生して自身を傷つけてしまうことが知られています。傷ついたミトコンドリアは、ATPを効率よく産生できないだけでなく、さらに多量の活性酸素を産生して細胞を死に至らせてしまうため、速やかに隔離・分解する必要があります。神経や筋肉などを用いたこれまでの研究から、マイトファジー¹と呼ばれる機構によって傷ついた不良ミトコンドリアを選択的に分解することで、細胞はミトコンドリアの品質を維持していることが分かっています。しかしながら、これまで膵β細胞におけるマイトファジーを調べるのが技術的に困難であったため、膵β細胞におけるミトコンドリアの品質と糖尿病の関連についてはほとんど明らかにされていませんでした。そこで本研究では、マイトファジーによって分解されているミトコンドリアを検出するための蛍光センサーを用いて、肥満マウスの膵β細胞におけるミトコンドリア品質管理について調べました。

内容

まず、膵β細胞におけるマイトファジーについて検出するために、マイトファジーによって分解されているミトコンドリアを検出するための蛍光センサー(CMMR)を膵β細胞だけに発現させたマウス(CMMRマウス)を作製しました(図1)。そして、高脂肪食で飼育することによって肥満を誘導したCMMRマウスについて調べることで、肥満マウスの膵β細胞ではマイトファジーが活発に起こっていることを明らかにしました。

研究グループは次に、どのような膵β細胞でマイトファジーが活発に起こっているのか調べました。高脂肪食で肥満を誘導すると、インスリンの標的組織におけるインスリンの効きが悪くなり、血糖値が上昇します。それに対し、膵臓では血糖値の上昇を抑制するために膵島を巨大化させることで膵β細胞の数を増やし、普段よりも多くのインスリンを分泌するようになります。そこで、肥満によって増えてくる巨大化した膵島とマイトファジーの関係について調べました。すると巨大化した膵島の膵β細胞でマイトファジーが活発に起こっていることが分かりました。

一方、本来マイトファジーは傷ついた不良ミトコンドリアを分解するために活性化することから、巨大化した膵島の膵β細胞は傷ついた不良ミトコンドリアをたくさん含んでいることが予想されました。そこで、巨大化した膵島の膵β細胞を培養し、不良ミトコンドリアがどれくらい含まれているか調べました。すると、巨大化した膵島の膵β細胞には活性酸素が多く含まれており、不良ミトコンドリアが大量に蓄積していることが分かりました。逆に、機能的なミトコンドリアを選択的に染色したところ、巨大化した膵島の膵β細胞には機能的なミトコンドリアが少ないことが分かりました。

巨大化した膵島の膵β細胞で不良ミトコンドリアが増えたのは、肥満による高血糖に対して膵β細胞がインスリンを大量に分泌するために膵β細胞のミトコンドリアが酷使され、慢性的に有毒な活性酸素が多い状態が続いたことが原因と考えられました。そこで、膵β細胞がインスリンを大量に分泌しなくても済むように、肥満マウスに対してインスリンを投与しました。すると、インスリン投与によって巨大膵島の膵β細胞で不良ミトコンドリアが減少し、マイトファジーも減少しました。さらにインスリン投与により巨大膵島からのインスリン分泌が増大することも見いだしました。このことはインスリン投与によって膵β細胞内の不良ミトコンドリアが減少し、ミトコンドリア品質が良くなったことでインスリン分泌が増大したと考えられます。

さらに研究グループは膵β細胞におけるマイトファジーの分子機構についても解析を行いました。これまでの研究から、肥満マウスや糖尿病モデルマウスの膵島の膵β細胞では、大量のインスリンを分泌するために大量の酸素を消費してミトコンドリアが活発にはたらいっているため、結果的に低酸素状態になっていることが知られていました。そこで研究グループは低酸素依存的に発現するマイトファジー関連分子に着目し、膵β細胞のマイトファジーにはBNIP3が関与することを発見しました。一方、神経細胞などにおけるマイトファジーに関与するPINK1やParkinは膵β細胞のマイトファジーには関与しないことを明らかにしました。

以上の結果から、膵β細胞では低酸素依存的に発現するBNIP3を介したマイトファジーが不良ミトコンドリアの蓄積を抑制してミトコンドリアの品質を維持することで、膵β細胞からのインスリン分泌を維持していることが分かりました。

今後の展開

今回の研究から、膵β細胞がインスリンを分泌し続けるためにはマイトファジーによるミトコンドリア品質の維持が重要であることが分かりました。これまで、膵β細胞からのインスリン分泌増強を目的とした糖尿病治療薬の開発が行われてきましたが、そのような薬剤の長期投与は膵β細胞の疲弊を招き、膵β細胞からのインスリン分泌不全につながるということが分かっています。本研究の発見は膵β細胞におけるミトコンドリア品質を維持して、インスリン分泌を維持することを目的とした新たな糖尿病治療薬の開発につながる可能性があります。



図1 膵β細胞特異的なマイトファジー可視化マウスの作製

膵β細胞のミトコンドリアにマイトファジーを検出するための蛍光センサーとして、pH感受性の異なる蛍光タンパクである mCherry と EGFP を発現させた。ミトコンドリアが細胞質にいる時は mCherry からの赤い蛍光と EGFP からの緑の蛍光の両方が観察されるが、ミトコンドリアがマイトファジーによって酸性のリソソームへと輸送されると、EGFP は蛍光を発しなくなるため、mCherry からの赤い蛍光のみが観察されようになる。すなわち赤い蛍光を観察することにより、マイトファジー活性が検出できる。

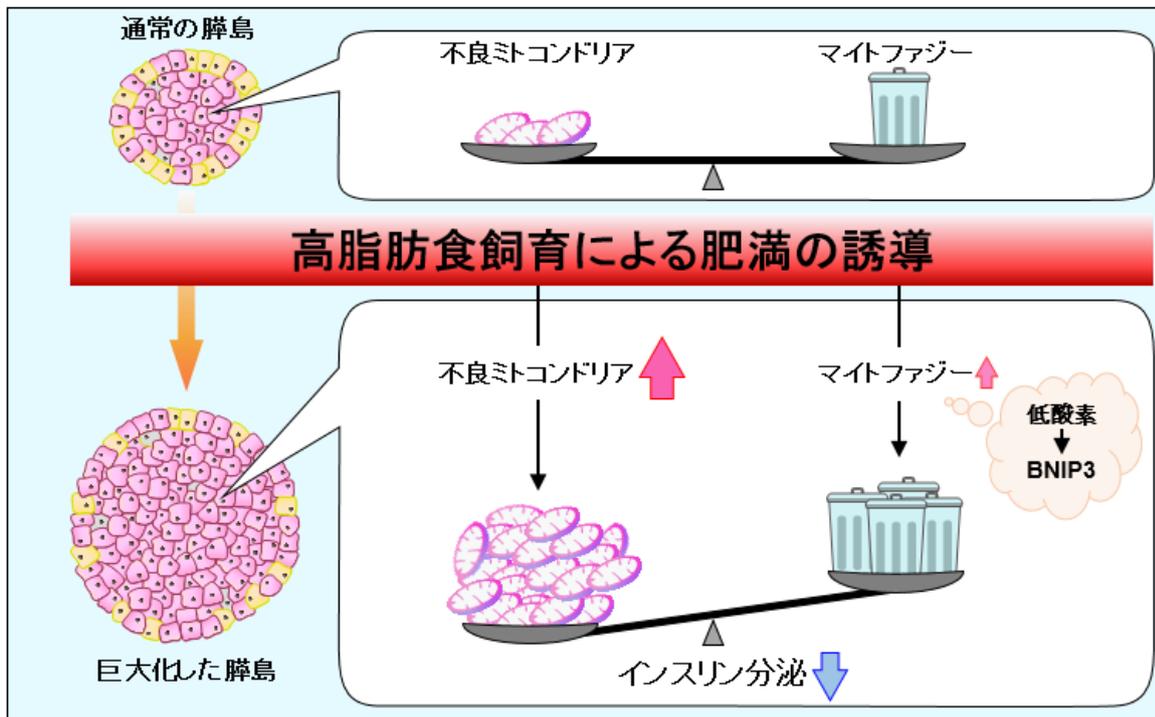


図2 肥満によって巨大化した膵島ではマイトファジーで分解しきれない不良ミトコンドリアが蓄積してインスリン分泌が低下する

高脂肪食飼育によって巨大化した膵島では低酸素依存的に BNIP3 が発現してマイトファジーが増強されるが、増強されたマイトファジーでも分解しきれないほどの不良ミトコンドリアができてしまうことでミトコンドリア品質が低下し、インスリン分泌が低下する。

用語説明

1 マイトファジー

細胞内における分解・消化を担うリソソームへストレス等で損傷したミトコンドリアをオートファジーによって輸送し、分解するミトコンドリアの品質管理システム。神経細胞等ではパーキンソン病の原因遺伝子であるパーキンや PINK1 が関与するが、細胞の種類により BNIP3 を含む様々な分子が関与することが知られている。

論文情報

本研究成果は科学雑誌「Diabetologia」オンライン版(2022年10月1日)に掲載されました。

論文タイトル

A new beta cell-specific mitophagy reporter mouse shows that metabolic stress leads to accumulation of dysfunctional mitochondria despite increased mitophagy

著者

Kyota Aoyagi¹, Shun-ichi Yamashita², Yoshihiro Akimoto³, Chiyono Nishiwaki¹, Yoko Nakamichi¹, Haruhide Udagawa¹, Manabu Abe⁴, Kenji Sakimura⁴, Tomotake Kanki², Mica Ohara-Imaizumi¹

著者(日本語表記)

青柳共太¹、山下俊一²、秋元義弘³、西脇知世乃¹、中道洋子¹、宇田川陽秀¹、阿部学⁴、崎村建司⁴、神吉智丈²、今泉美佳^{1*} (*corresponding author)

所属

1. 杏林大学・医学部・細胞生化学、2. 新潟大学大学院・医歯学総合研究科・機能制御学分野
3. 杏林大学・医学部・顕微解剖学、4. 新潟大学・脳研究所・モデル動物開発分野

本研究は JSPS 科研費(17K09845、20K11563、17K08547、21H02431、19H05712)、糖尿病学会若手研究助成金、内藤記念科学振興財団助成金、AMED 助成金(JP21gm6110013h004)、杏林大学医学部共同研究プロジェクトからの助成金を受けて行われました

<p><研究内容に関するお問い合わせ先> 杏林大学医学部 細胞生化学教室 教授 今泉 美佳 (イマイズミ ミカ) TEL: 0422-47-5511 Fax: 0422-47-5538 E-mail: mimaizu@ks.kyorin-u.ac.jp</p>	<p><取材に関するお問い合わせ先> 杏林大学 広報室 TEL: 0422-44-0611 Fax: 0422-44-0892 Email: koho@ks.kyorin-u.ac.jp</p>
---	---