

平成 30 年度研究助成報告書

氏名:合田 亘人

所属機関・職位:早稲田大学 先進理工学部・先進理工学研究科・教授

研究課題名:ニューレグリン 1 を介した糖代謝制御機構の解明

本研究では、食餌誘導性 2 型糖尿病を発症したマウス肝臓で発現誘導されるニューレグリン 1 が、ヘパトカインとして臓器間クロストークを介して生体内の糖代謝の恒常性維持にかかわっていることを分子レベルで解明することを目指した。研究計画に従って、まず肝臓特異的なニューレグリン 1 遺伝子欠損マウス(KO マウス)を Cre-loxP システムを用いて作出した。この KO マウスは外見上正常に発生および発育をし、かつ通常食を投与した成獣マウス(8~12 週齢・雄マウス)では、コントロールマウスと比較し、空腹時血糖値および糖負荷後の血糖値変化に明らかな差は認められなかった。次に、高糖質高脂肪食を 5 週齢より 15 週間投与し、肥満をベースとした 2 型糖尿病を発症させた。その結果、マウス体重、肝重量、内臓脂肪量および食餌摂取量は、KO マウスとコントロールマウス間で大きな差は認められなかった。一方、空腹時血糖値は、KO マウスで軽度ではあるが上昇傾向が認められた。糖負荷試験では、コントロールマウスと比較し、120 分までの全ての測定ポイントで血糖値が上昇する傾向が認められた。また、KO マウスの糖負荷後の血中へのインスリン追加分泌量はコントロールマウスと比べて低下する傾向があった。膵島の組織学的解析により、コントロールマウスでは高糖質高脂肪食投与により膵ラ氏島の代償性過形成が生じていたが、KO マウスでは膵島肥大が減弱する傾向が認められた。KO マウスの末梢組織におけるインスリン感受性と肝糖新生経路の重要な酵素の PEPCK と G6Pase の発現は、コントロールマウスと同程度であった。以上の結果より、肝臓のニューレグリン 1 は 2 型糖尿病により誘導される膵ラ氏島過形成にかかわり、糖負荷後のインスリン分泌量を増加させることで耐糖能の悪化にたいする防御機構として機能することが明らかになった。しかしながら、本結果はまだ十分なサンプル数を用いた解析ではないことから、今後再現性の確認と統計学的解析に耐えうるサンプル数を追加する必要がある。

一方、2 型糖尿病マウスに対してニューレグリン 1 が耐糖能を改善させるのかについて、ニューレグリン 1 の活性部位の EGF 様ドメインを含む細胞外部のタンパク質(リコンビナントニューレグリン 1)を用いた解析を行った。その結果、正常マウスにグラム体重当たり 100ng を週 3 回 4 週間に亘って投与すると、コントロール群と比較し、経口糖負荷後 15 分および 30 分のみで軽度ではあるが血糖値の上昇が抑制された。また、血中へのインスリンの追加分泌量も、コントロール群と比べると 60 分までの時間で増加傾向が認められたが、統計学的な有意差があったのは 15 分値のみであった。この結果に一致して、リコンビナントタンパク質投与群では、膵島サイズおよび膵島内 Ki67 陽性細胞数が有意に増加することが分かった。一方、2 型糖尿病モデルの ob/ob マウスに対してリコンビナントニューレグリン 1 を長期投与すると、糖負荷後 15 分から 90 分までの血糖値の低下と 15 分の時点における血中へのインスリン追加分泌の亢進を認めた。また、この変化に膵ラ氏島のサイズの拡大および膵島内 Ki67 陽性細胞数の増加が伴うことが分かった。以上の結果より、リコンビナントニューレグリン 1 の長期投与は、2 型糖尿病発症マウスの膵臓に対して作用し、ラ氏島の増殖を促すことで糖負荷時のインスリン分泌の増強とそれによる血糖上昇抑制作用を示すことが明らかになった。今後、高糖質高脂肪投与による食餌誘導性 2 型糖尿病発症マウスに対しても、リコンビナントニューレグリン 1 が同様な作用を発揮しうるのか解析を行う予定である。