

医療・健康

ヒトの2型糖尿病の発症抑制にはオートファジー（細胞の自食作用）*1が必須である ～オートファジーがアミロイド毒性を制御する～

本研究成果のポイント

- ・ ヒト膵島アミロイドポリペプチド(hIAPP)²は通常状態では細胞毒性を示さないが、オートファジー（細胞の自食作用）が低下すると細胞毒性を示し、糖尿病を悪化させる
- ・ オートファジー活性を調節することにより、ヒト2型糖尿病の予防や治療に役立つ可能性

概要

順天堂大学大学院医学研究科・代謝内分泌内科学の藤谷与士夫准教授、綿田裕孝教授らの研究グループは、ヒトの2型糖尿病の発症にオートファジーが重要な働きをしていることを初めて発見しました。研究グループではこれまでに膵β細胞特異的にオートファジーを失ったマウスで2型糖尿病を発症することを報告しましたが(*Ebato et al. Cell Metab* 2008 (4):325-332)、オートファジーがヒトの2型糖尿病の発症に影響を与えるかどうかはわかっていませんでした。そこでヒトの糖尿病に近いモデルマウスを用いてオートファジーの役割を調べたところ、オートファジーが低下するとヒト膵島アミロイドポリペプチド(hIAPP)の有する細胞毒性が顕在化し、糖尿病を悪化させることがわかりました。本研究における発見は、ヒトの2型糖尿病発症メカニズムの解明に向けた端緒となり、2型糖尿病の予防や治療に応用できる可能性があります。なお、この研究は大阪大学、メイヨー・クリニックとの共同研究で行われました。本研究成果は米国の科学雑誌「*Journal of Clinical Investigation*」(2014年7月18日発行)に掲載されました。

背景

糖尿病患者は全世界的に増加しており、日本人でも40歳以上の4人に1人が糖尿病、あるいはその予備軍であるといわれています。ヒトの2型糖尿病患者では膵β細胞量の減少と、ヒト膵アミロイドポリペプチド/アミリン(hIAPP/human amylin)の凝集に由来するアミロイドの沈着が観察されます。このようにヒトが持つhIAPPは細胞毒性を発揮すると考えられていますが、一方、マウスはhIAPPとは構造の異なるマウス膵アミロイドポリペプチド(miAPP)を持っており、これは凝集しないことから細胞毒性を示さずアミロイドの沈着は観察されません。

細胞内で作られた異常なタンパク質や傷ついた細胞小器官はオートファジー（細胞の自食作用）によって速やかに分解、リサイクルされ、これにより生体の恒常性が維持されています。もしオートファジーが正常に働かなければ、細胞内の凝集したタンパク質や傷ついた細胞小器官が分解されないまま蓄積し細胞毒性を示すと考えられます。研究グループではこれまで膵β細胞特異的にオートファジーを失ったマウス(*Atg7⁻³*欠損マウス)では糖尿病を発症すること、さらにヒトの糖尿病患者ではオートファジーが低下していることを明らかにしてきました(*Abe et al. Endocrinology* 2013 (154):4512-4524)。そこで、ヒトの2型糖尿病の病態を反映すると考えられるhIAPPを発現するマウスを用いて、オートファジー機能低下がヒトの2型糖尿病の発症に影響を及ぼすかを詳しく調べることになりました。

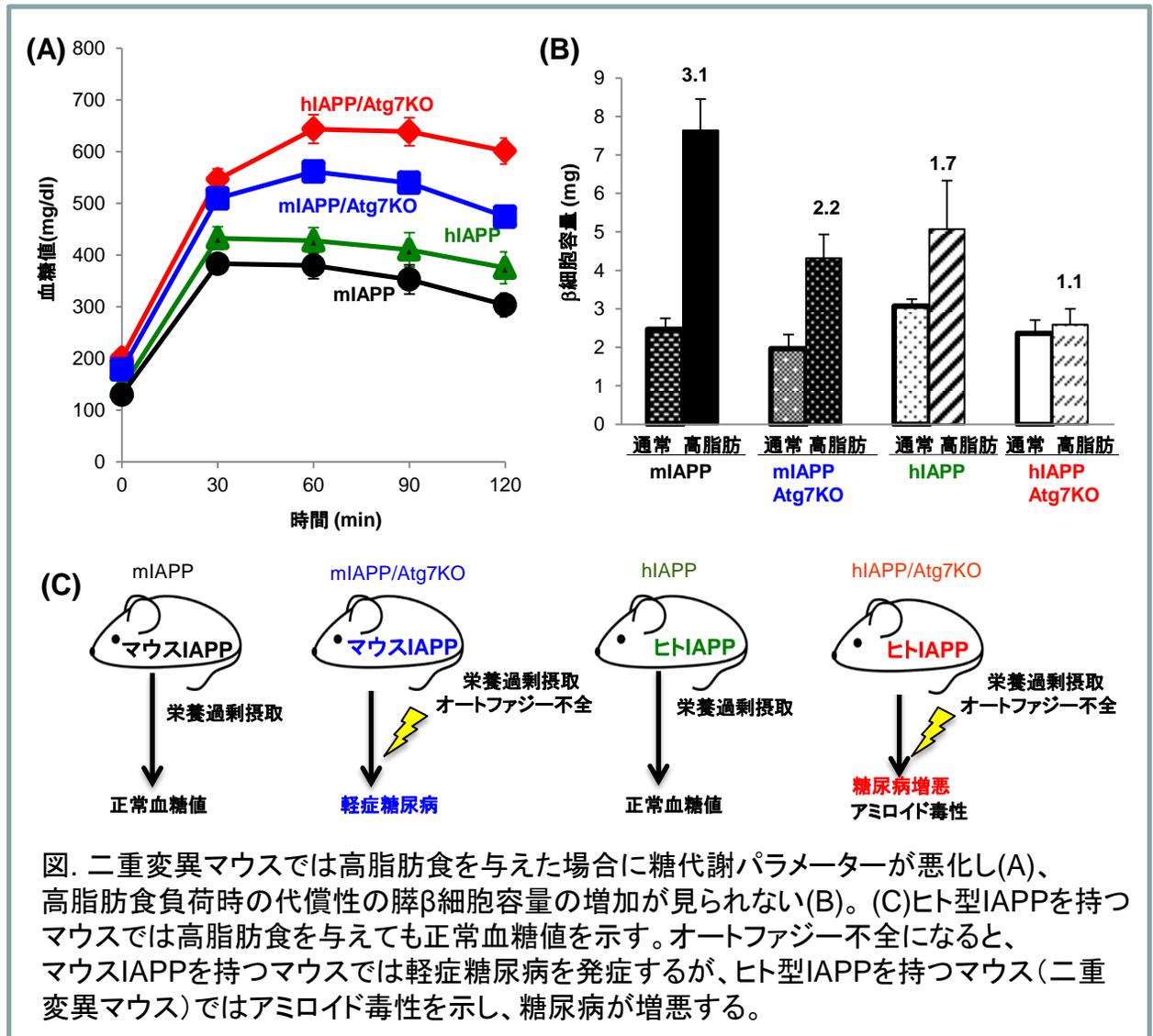
研究方法と結果

これまでヒトの2型糖尿病のモデルとしてhIAPPを非生理的に過剰に発現させたhIAPP過剰発現マウスが主に使用されてきました。このhIAPP過剰発現マウスは糖尿病を自然発症してしまうため、健康な人も持つhIAPPが糖尿病発症過程で果たす役割について解析できるモデルとして適切ではありませんでした。そこで研究グループでは、hIAPP過剰発現マウスは用いずに、生理的な遺伝子発現を示すようにマウスのIAPPの遺伝子座をヒト型IAPPに置き換えた方法(ノックイン技法^{*4})により「hIAPPノックインマウス」を作製し、このヒト化マウス^{*5}を用いてヒトの2型糖尿病の発症機構の解明に取り組みました。

「hIAPPノックインマウス」ではhIAPP過剰発現マウスと異なり、高脂肪食を与えてもコントロールマウスに比べて糖代謝パラメーターに有意な差は観察できませんでした。しかし、「hIAPPノックインマウス」の膵β細胞では、オートファジーが活性化していたことから、続いて「hIAPPノックインマウス」と膵β細胞特異的にオートファジーを欠損したマウス(Atg7欠損マウス)を交配させて(二重変異マウス)、解析を行いました。これまでにAtg7欠損マウスでは高脂肪食を与えた場合に軽症糖尿病を発症することを研究グループは見いだしていたので、二重変異マウスで高脂肪食を与えた場合に糖尿病の発症に影響を与えるか観察しました。その結果、二重変異マウス(ヒト型IAPPを持つ)では、Atg7欠損マウス(マウス型IAPPを持つ)に比べて糖代謝パラメーターの悪化が観察され、糖尿病が増悪することがわかりました(図A)。また、高脂肪食を与えた場合にコントロールマウスで見られる代償性の膵β細胞量増加^{*6}に関して、Atg7欠損マウスでは増加率が減少するのに対し、二重変異マウスでは全く増加しないことが判明しました(図B)。つまり、二重変異マウスではhIAPPによるアミロイド毒性をオートファジーが除去できないことにより糖尿病が増悪しているのではないかと考えられました。以上の結果から、hIAPPを正常に発現する「hIAPPノックインマウス」は過栄養状態だけでは毒性を示しませんが、オートファジー不全が加わると糖尿病を増悪させることがわかりました(図C)。

今後の展開

近年、様々な組織特異的なオートファジー関連遺伝子改変動物の解析により、オートファジーの生理機能は明らかにされつつありますが、ヒトの病態や病気の発症におけるその意義はほとんどわかっていません。本研究では、ヒト化マウスを用いて、オートファジー不全がヒトの糖尿病を増悪させること、さらに、ヒトの2型糖尿病の発症をオートファジーが抑制している可能性を見いだすことができました。ヒトの糖尿病患者ではオートファジー活性が低下していることから、本研究における発見は、今後、ヒトの2型糖尿病の予防や治療に大きく貢献できる可能性があります。



用語解説

*1. オートファジー(細胞の自食作用)

細胞内のタンパク質を分解するための仕組みの一つ。酵母からヒトにいたるまでの真核生物に存在する機構であり、細胞内での異常なタンパク質の蓄積を防いだり、過剰にタンパク質を合成したときにタンパク質のリサイクルを行ったり、細胞質内に侵入した病原微生物を排除することで生体の恒常性維持に寄与している。このほか、個体発生の過程でのプログラム細胞死や、ハンチントン病などの変性疾患の発症抑制、細胞のがん化抑制にも関与することが知られている。

* 2. IAPP(膵島アミロイドポリペプチド/アミリン)

37アミノ酸から構成されるポリペプチドで、マウス型mIAPPは毒性を示さないが、ヒト型hIAPPは23から29アミノ酸の部分がβシート構造をとり、凝集体を作ることでアミロイド毒性を示すと考えられている。2型糖尿病患者に特徴的な病理学的所見として、膵島にhIAPPが高分子重合体を形成したアミロイド繊維が沈着しているのが頻りに観察され、糖尿病の発症において一定の役割を演じているものと考えられている。

* 3. Atg7

オートファゴソームの形成に必須の因子で、Atg7欠損マウスではオートファゴソームが観察できない。全身でAtg7を欠損させたマウスは生後一日以内に死んでしまい、解析が不可能なため、組織特異的なAtg7欠損マウスが作製されている。研究グループはこれまでに膵β細胞特異的Atg7欠損マウスを作製し、その解析を行い糖代謝パラメーターの悪化や代償性の膵β細胞量増加が抑制されていることを見いだしている。

* 4. ノックイン技法

ある変異蛋白質などの機能を評価する際に、通常はその蛋白質をコードする遺伝子を適当なプロモーターの制御下にtransgeneとしてランダムにゲノム上に挿入させる。この場合は、挿入された遺伝子のコピー数やゲノム上のどこに挿入されたかにより、発現量や発現パターンがばらついてしまう。これに対し、目的の遺伝子のマウスゲノムを遺伝子改変マウスの要領で書き換えることにより、生理的な遺伝子発現レベルを維持したまま、変異蛋白質の機能を評価することが可能になる。

* 5. ヒト化マウス

マウスの遺伝子の一部がヒトのものに置き換わったマウスである。疾患の原因遺伝子を組み込むとヒト疾患モデルになる。

* 6. 膵β細胞量

通常は高脂肪食を与えるとインスリン抵抗性が高まり、それを代償するために膵β細胞は、より多くのインスリンを分泌できるように、膵β細胞量を増加させることが知られている。

本研究成果は、米国の科学雑誌『*Journal of Clinical Investigation*』(2014年7月18日発行)

Volume 124, Issue 7, Pages 2814-3274 June 2014 に掲載されました(リンク先: <http://www.jci.org/>)

doi:10.1172/JCI69866.

英文タイトル: Human IAPP-induced pancreatic beta-cell toxicity and its regulation by autophagy

なお、本研究はJST-CREST Programのサポートにより行われました。

研究内容に関するお問い合わせ先

順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌内科学
准教授 藤谷与士夫 (ふじたに よしお)

TEL:03-5802-1579 FAX:03-3813-5996

E-mail: fujitani@juntendo.ac.jp

http://www.juntendo.ac.jp/staff/taisya_naibunpitsu/

取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局総務部文書・広報課

担当:植村 剛士

TEL:03-5802-1006 FAX:03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp>