

医療・健康

糖尿病モデルマウスの血糖値改善に成功 ～ 効率的なインスリン産生細胞作製法を開発 ～

概要

順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学の三浦 正樹助手、宮塚 健准教授、綿田 裕孝教授らの研究グループは、転写因子STAT3⁽¹⁾シグナルが、膵前駆細胞⁽²⁾や腺房細胞⁽³⁾からインスリン産生細胞であるβ細胞⁽⁴⁾へのリプログラミング⁽⁵⁾を制御することを見出しました。さらに、STAT3阻害薬を用いて糖尿病モデルマウスの血糖値を改善することに成功しました。本研究はSTAT3を標的とした新たなβ細胞作製法の開発につながる可能性があり、糖尿病再生医療への応用が期待されます。本研究成果は英国科学雑誌「*EbioMedicine*」オンライン版に2018年9月25日付で公開されました。

本研究成果のポイント

- STAT3シグナルがβ細胞へのリプログラミングを制御する新たな分子機構を解明
- STAT3シグナルを抑制することで新生β細胞数を増加させ、糖尿病モデルマウスの耐糖能を改善させることに成功
- STAT3を標的としたβ細胞作製法の開発と糖尿病の再生医療への応用に期待

背景

糖尿病は膵β細胞から分泌されるインスリンの相対的・絶対的不足により発症します。よって糖尿病の根治を実現するためには失われたインスリン分泌を補う必要があり、インスリン産生細胞であるβ細胞を補充する糖尿病再生医療が注目されています。膵前駆細胞や腺房細胞はβ細胞と同じ発生学的起源を持ち、β細胞へと分化転換する可塑性のある細胞です。以前、研究グループはヒトやマウスの腺房細胞から膵管様細胞への分化転換において転写因子STAT3の活性化が不可欠であることを見出しました。このことから、膵前駆細胞や腺房細胞からβ細胞へのリプログラミング過程においてSTAT3の活性化が何らかの役割を担っているのではないかと考え、これを検証するために、マウス膵前駆細胞株および遺伝子改変マウスを用いて実験を行いました。

内容

まず、研究グループは、マウス膵前駆細胞株 (mPAC細胞) を用いてリプログラミング過程における STAT3 活性化の役割を検討しました。はじめに、転写因子 Pdx1⁽⁶⁾ または Mafa⁽⁷⁾ を mPAC 細胞に発現させると STAT3 の活性化 (リン酸化) がみられました。次に、3 つの転写因子 Pdx1、Neurog3⁽⁸⁾、Mafa を同時に mPAC 細胞に発現させると、 β 細胞新生が誘導されましたが、 β 細胞では STAT3 の活性化は抑制されていました。このことから、3 つの転写因子が発現した細胞において、STAT3 シグナルを抑制することが β 細胞新生を誘導するという仮説を立てました。そこで、Pdx1、Neurog3、Mafa を発現させた mPAC 細胞においてアデノウイルスや STAT3 阻害薬を用いて STAT3 シグナルを抑制したところ、 β 細胞数が増加し、反対に STAT3 を恒常的に活性化させると β 細胞数は減少しました。これらの結果は、STAT3 シグナルの活性化が β 細胞へのリプログラミングを負に制御することを示唆しています。

次に、生体内における STAT3 の役割を検討するために、 β 細胞新生モデルマウスにおいて Stat3 遺伝子を欠失させたところ、Stat3 欠失マウスの膵臓では新生 β 細胞数が増加し、さらに複数の新生 β 細胞が一塊となった膵島様構造を形成することが明らかとなりました (図1)。さらに、糖尿病モデルマウスの膵臓にアデノウイルスを用いて Pdx1、Neurog3、Mafa を発現させ、STAT3 阻害薬 (BP-1-101) を投与することにより高血糖を改善することに成功しました。

以上より、STAT3 シグナルが非 β 細胞から β 細胞へのリプログラミングを負に制御するという新たな分子機構を明らかにできたことで、STAT3 シグナルの抑制による β 細胞の新生誘導が可能になりました (図2)。

今後の展開

最近、STAT3 遺伝子の変異が新生児糖尿病の原因となることが報告されており、ヒトの膵臓発生においても STAT3 シグナルが β 細胞分化を制御する可能性が示唆されます。本研究で、STAT3 阻害薬を投与することにより β 細胞新生を効率化し、糖尿病マウスの血糖値を改善することに成功したことで、STAT3 を標的とした新たな β 細胞作製法の可能性がみえてきました。現在、STAT3 阻害薬は抗悪性腫瘍薬としての臨床応用が期待されており、同薬の安全性が確立されれば、糖尿病再生医療への応用も期待できます。本研究成果をもとに、より多くの β 細胞を効率的に作製することにより、糖尿病根治に向けた新たな治療法を開発していきたいと考えています。

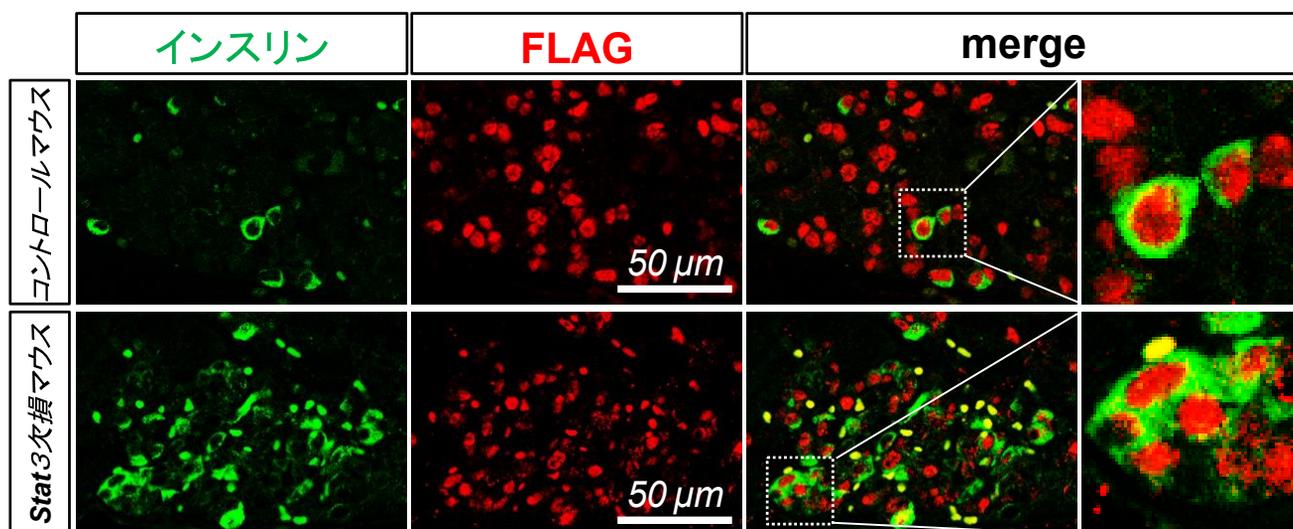


図1 Stat3欠失マウスでは膵腺房細胞から β 細胞へのリプログラミングが亢進している

Stat3欠失マウス(下段)では対照マウス(上段)と比較して新生 β 細胞数が増加している。また拡大図(下段右端)にみられるように、Stat3欠失マウスでは数個の β 細胞が一塊となった膵島様構造が散見される。緑:インスリン、赤:FLAG(外因性に転写因子Pdx1を発現した細胞)、Merge:重ね合わせ

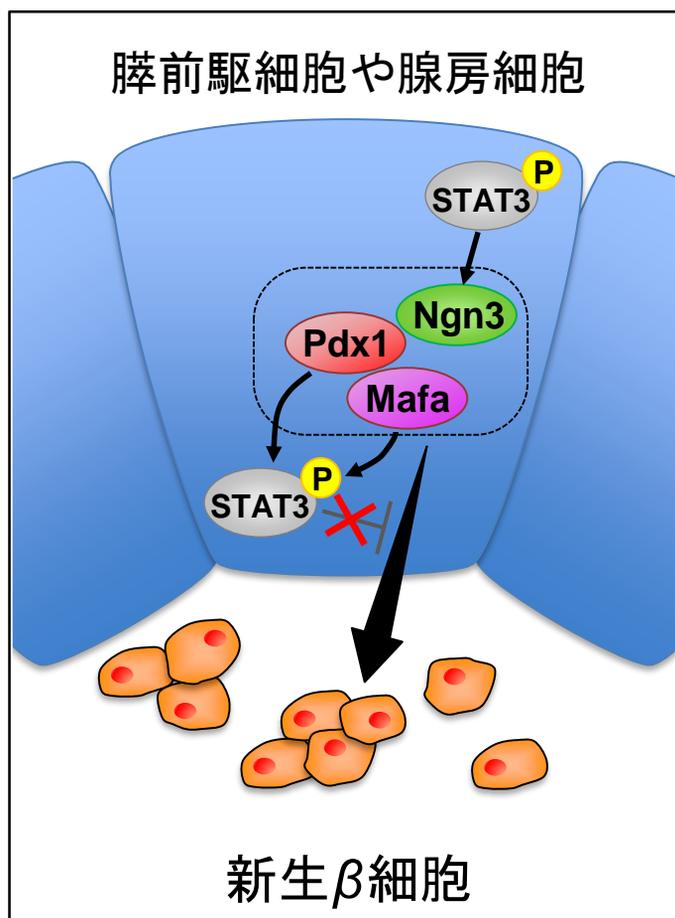


図2 STAT3シグナルを抑制するとβ細胞新生が亢進する

膵前駆細胞や腺房細胞において転写因子Pdx1とMafaの発現によりSTAT3は活性化(P=リン酸化)され、活性化型STAT3はβ細胞へのリプログラミングを負に抑制する。そこでPdx1, Neurog3(Ngn3), Mafaを外因性に誘導し、かつSTAT3シグナルを抑制すると、新生β細胞数が増加するとともに、複数の新生β細胞が一塊となった膵島様構造が形成された。

用語解説

(1) STAT3

免疫系の制御、細胞の分化、増殖、細胞死といった多様な生体調節機構において重要な役割を担う転写因子。

(2) 膵前駆細胞

膵 β 細胞や膵 α 細胞(=グルカゴン産生細胞)、あるいは膵腺房細胞のもとになる細胞。

(3) 腺房細胞

膵臓の外分泌部に存在して消化酵素などを産生・分泌する細胞。

(4) β 細胞

血糖値を下げるホルモンであるインスリンを分泌する細胞。糖尿病患者では β 細胞の機能が低下、あるいは β 細胞数が減少している。

(5) リプログラミング

ある細胞が他の機能を持った細胞へと性質を変えること。

(6) Pdx1

膵臓の初期形成に不可欠な転写因子。成熟 β 細胞にも強く発現している。PDX1の遺伝子異常は糖尿病の原因の一つである。

(7) Mafa

成熟 β 細胞の機能維持に不可欠な転写因子。

(8) Neurog3

膵内分泌細胞および腸管内分泌細胞の分化に不可欠な転写因子。

論文

本研究成果は科学雑誌「*EBioMedicine*」オンライン版(2018年9月25日付)で公開されました。

論文タイトル:

Suppression of STAT3 signaling promotes cellular reprogramming into insulin-producing cells induced by defined transcription factors

日本語訳:

Stat3シグナルの抑制は膵内分泌細胞特異的転写因子により誘導されるインスリン産生細胞へのリプログラミングを亢進させる

著者:

Masaki Miura¹, Takeshi Miyatsuka^{1,2}, Takehiro Katahira¹, Shugo Sasaki³, Luka Suzuki¹, Miwa Himuro¹, Yuya Nishida¹, Yoshio Fujitani^{1,4}, Taka-aki Matsuoka³, and Hirotaka Watada^{1,2,5,6}

著者(日本語表記):

三浦 正樹¹、宮塚 健^{1,2}、片平 雄大¹、佐々木 周吾¹、鈴木 路可¹、氷室 美和¹、西田 友哉¹、
藤谷 与士夫^{1,4}、松岡 孝昭³、綿田 裕孝^{1,2,5,6}

所属:

- 1) 順天堂大学大学院医学研究科代謝内分泌内科学
- 2) 順天堂大学大学院医学研究科寄付講座(先進糖尿病治療学講座)
- 3) 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学
- 4) 群馬大学生体調節研究所分子糖代謝制御分野
- 5) 順天堂大学大学院スポーツロジックセンター
- 6) 順天堂大学大学院医学研究科寄付講座(糖尿病治療標的探索医学講座)

掲載誌: *EBioMedicine* (<https://www.ebiomedicine.com/>)

DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.09.035

本研究は、文部科学省JSPS科研費(JP16K09766)、武田科学振興財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、公益財団法人アステラス病態代謝研究会、日本糖尿病学会若手研究助成金、私立大学戦略的研究基盤形成支援事業(S1411007)、日本イーライリリー、Life Scan、ノバルティス、武田薬品工業からの研究助成を受けて行われました。

< 研究内容に関するお問い合わせ先 >

順天堂大学医学部医学研究科 代謝内分泌内科学

准教授 宮塚 健 (みやつか たけし)

TEL: 03-5802-1579 FAX: 03-3813-5998

E-mail: miyatsuka@juntendo.ac.jp

http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labota/sya_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: 長嶋 文乃 (ながしま あやの)

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

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

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