



膵β細胞オートファジー不全と p62陽性の封入体形成

わただ ひろたか

綿田 裕孝

順天堂大学 医学部 代謝内分泌学 教授

Web page: http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/taisya_naibunpitsu/

研究概要

私たちは、これまで、糖尿病の病態生理における膵β細胞のオートファジーの意義に注目し、研究を展開してきた。その結果、ヒト2型糖尿病やそのモデルマウスではオートファジー不全状態の存在が示唆されること、膵β細胞におけるオートファジー機構の破綻は、ブドウ糖応答性インスリン分泌不全、インスリン抵抗性に対する膵β細胞の代償不全等、2型糖尿病の本質的欠陥に類似した病態を呈することを見出している。

そのような中で、膵β細胞特異的に発現するアミロイドタンパク、Islet Amyloid Polypeptide (IAPP) はげっ歯類由来のものでは、毒性を有さないが、ヒト由来のものは、易凝集性を示し、細胞毒性を有するという事実がある。そこで、我々は、最近、生理的レベルのヒト IAPP (hIAPP) を発現するモデルマウスを用いて検討を重ねている。その結果、膵β細胞のオートファジー不全状態で認められる p62 陽性の封入体の形成が、マウス IAPP を hIAPP に置き換えたマウスにおいては認められないという preliminary なデータを得ている。p62 陽性の封入体形成阻害が細胞毒性に繋がり、膵β細胞容積の減少や膵β細胞機能不全と関連する可能性も示唆される。そこで、本課題では、この研究結果を発展させ、膵β細胞の機能維持、細胞変容におけるオートファジーの役割を解析することを目的とする。本研究は、膵β細胞生物学の発展に大きく貢献するだけでなく、新規糖尿病治療の新たな分子標的の同定につながると考えられる。

代表論文

1. Shigihara N., Fukunaka A., Hara A., Komiya K., Honda A., Uchida T., Abe H., Toyofuku Y., Tamaki M., Ogihara T., Miyatsuka T., Hiddinga HJ, Sakagashira S, Koike M., Uchiyama Y., Yoshimori T., Eberhardt NL, Fujitani Y., Watada H. Human IAPP-induced pancreatic beta-cell toxicity and its regulation by autophagy. *J. Clin. Invest.* 2014 in press.
2. Abe H, Uchida T, Hara A, Mizukami H, Komiya K, Koike M, Shigihara N, Toyofuku Y, Ogihara T, Uchiyama Y, Yagihashi S, Fujitani Y, Watada H. Exendin-4 improves beta-cell function in autophagy-deficient beta-cells. *Endocrinology* 154: 4512-4524, 2013
3. Ebato, C. Uchida, T. Arakawa, M. Komatsu, M. Ueno, T. Komiya, K. Azuma, K. Hirose, T. Tanaka, K. Kominami, E. Kawamori, R. Fujitani, Y. Watada H. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of Beta cell mass in response to high-fat diet. *Cell Metab* 8: 325-32, 2008.

キーワード

Diabetes Mellitus
Insulin
Pancreatic beta cells
Atg7
Islet amyloid polypeptide

Apoptosis
p62