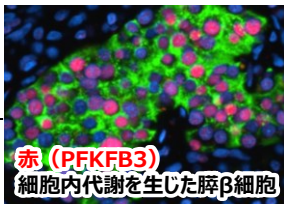


**研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

|       |  |
|-------|--|
| 所 属   | 北海道大学病院 糖尿病・内分泌内科                            |
| 氏 名   | 野本 博司  |
| 研究テーマ | 膵島の細胞内代謝異常に着目した<br>肥満糖尿病病態への介入による膵β細胞保護治療の試み |



糖尿病の膵β細胞には種々のストレス負荷がかかっています。本研究は、その時に細胞内で生じる「代謝リモデリング」に着目し肥満糖尿病病態への治療介入により細胞内代謝異常が是正されるかを検討し、膵β細胞を保護する治療を探求しています。

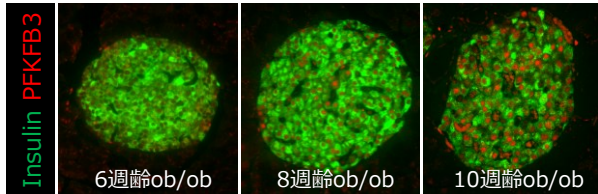
**細胞内代謝リモデリングの流れ**



**研究目的：** 糖尿病病態（介入効果・患者要因）と膵β細胞の細胞内代謝異常との関連とを明らかにする

**肥満糖尿病病態への治療介入と細胞内代謝**

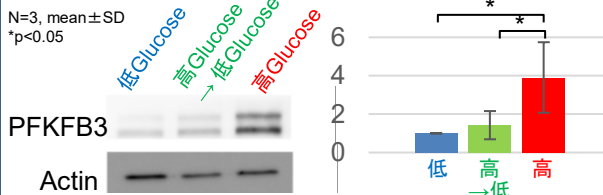
週数の進行とともに肥満と糖尿病を発症するob/obマウスの膵臓を週齢別で解糖系酵素PFKFB3で染色すると、週数の進行とともに陽性細胞が増加した。



次に、6-10週齢での自由摂餌飼育と2g/日の摂餌制限とに分け、肥満を呈さないob/+マウスと比較した。摂餌制限はob/+とほぼ同等に体重・耐糖能を維持し、ob/obマウス膵島でみられた**PFKFB3タンパク発現の上昇が抑制された**。SGLT2阻害薬もPFKFB3の発現を抑制することを確認し、**肥満糖尿病病態への介入が膵島細胞内代謝を是正しうることを示した**。

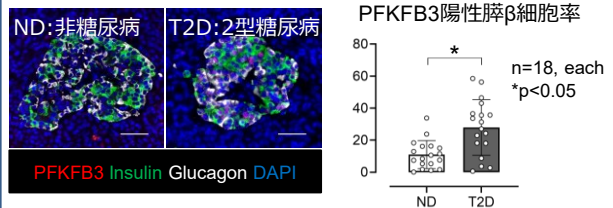
**ラット膵β細胞株INS-1細胞を用いた検討**

INS-1細胞を用いて、グルコース濃度の変化によりPFKFB3の発現に変化を生じるかを検討した。**高グルコース環境はPFKFB3発現を上昇させたが、低グルコース環境へと戻すことでその発現は是正された**。



**ヒト剖検膵での患者背景因子との関連の探求**

弘前大学との共同研究で、ヒト剖検膵(非糖尿病・糖尿病20例ずつ)をインスリン・グルカゴン・PFKFB3の抗体を用いた蛍光免疫染色にて染色した。糖尿病ではPFKFB3陽性膵β細胞比率が高く、糖尿病症例における患者背景との比較においてはBMIと負の相関がみられた(それぞれp<0.05)。**日本人糖尿病膵β細胞における細胞内代謝変化(代謝リモデリング)を初めて明らかにした**。現在膵島のストレスマーカーやオートファジーとの関連を探求しているところである。



**今後：膵β細胞特異的PFKFB3 Tgマウス**

モデル動物・細胞株・ヒト試料の3つの観点から研究テーマに対し検討を進めてきた。糖尿病病態の変化やその背景によって、細胞内代謝に関わる**PFKFB3の発現がダイナミックに変化する**ことを見出した。現在膵β細胞特異的にPFKFB3を過剰発現する遺伝子改変マウスの作成に着手している。本マウスの表現型解析や糖尿病を誘発する代謝負荷実験を通じ、細胞内代謝の**糖尿病発症に関する意義**と細胞内代謝を標的とした**治療応用の可能性**について検討する。



| 2. 学会発表実績  |         |   |
|--|---------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。</li> <li>● 発表学会名、発表者名、演題を記入する。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> <li>● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。</li> </ul> |         |   |
|  | 発表時期    | 発表学会名、発表者名、演題   |
| 1  | 2023年2月 | 第36回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会。千葉幸輝、 <b>野本博司</b> 、他。膵β細胞の細胞内代謝変化における可変性の検討  |
| 2  | 2022年6月 | American Diabetes Association's 82nd Scientific Sessions. Rimi Izumihira, <b>Hiroshi Nomoto</b> , et al. Metabolic Remodeling in Pancreatic Beta Cells in Japanese Patients with Type 2 Diabetes                              |
| 3  | 2022年6月 | American Diabetes Association's 82nd Scientific Sessions. Koki Chiba, <b>Hiroshi Nomoto</b> , et al. Effect of Energy Restriction on the Intracellular Metabolism of Rodent Pancreatic β-cells <i>in vitro</i> and Obese Mice |
| 4  | 2022年5月 | 第35回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会。千葉幸輝、 <b>野本博司</b> 、他。肥満糖尿病病態への介入による膵β細胞の細胞内代謝変化  |
| 5  | 2022年5月 | 第65回日本糖尿病学会年次学術集会。泉原里美、 <b>野本博司</b> 、他。剖検膵を用いた日本人2型糖尿病膵β細胞における代謝リモデリングの検討   |
| 6  | 2022年5月 | 第65回日本糖尿病学会年次学術集会。千葉幸輝、 <b>野本博司</b> 、他。肥満糖尿病病態への介入による膵β細胞の細胞内代謝変化   |
| 3. 投稿、発表予定   |         |   |
|  | 投稿/発表時期 | 雑誌名、学会名等  |
| 1  |         |   |
| 2  |         |   |
| 3  |         |   |
| 4  |         |   |