

**研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –**  
**研究成果報告書（最終） <概要>**

|   |  |
|---|--|
| <b>現 所 属</b>  | 群馬大学 生体調節研究所 代謝疾患医科学分野                   |
| <b>氏 名</b>  | 井上 亮太                                    |
| <b>研究テーマ</b>  | 2 型糖尿病ドナー由来ヒト膵島を用いたインスリン分泌障害における新たな機構の解明 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。<br/>                 （図表、写真等の貼付を含む）</li> </ul>  |  |
| <p><b>【背景・目的】</b></p> <p>2 型糖尿病では慢性の高血糖により膵 β 細胞の不可逆的な機能障害が生じる（糖毒性）が、その分子機構の全容は不明である。我々は、糖毒性による膵 β 細胞機能障害に関わる候補分子として、2 型糖尿病患者の膵島で増加するミトコンドリア脱共役蛋白の Uncoupling protein 2 (UCP2) に着目した。膵 β 細胞特異的 UCP2 過剰発現トランスジェニックマウス (βUCP2Tg) はインスリン分泌低下を伴う耐糖能異常を呈し、膵島においてミトコンドリア呼吸低下および小胞体からの細胞質へのカルシウム放出異常を認めた。また、βUCP2Tg 膵島で最も発現上昇する解糖系酵素の Aldolase B (AldoB) を同定し、βUCP2Tg 膵島における AldoB のノックダウンは膵 β 細胞機能を回復させることをこれまでに報告してきた (Inoue R, et al., <i>iScience</i> 2022)。2 型糖尿病では UCP2 により誘導される AldoB が病態形成に重要であると示唆されるが、膵 β 細胞における AldoB の役割はこれまで不明であった。本研究では、AldoB の膵 β 細胞における役割および 2 型糖尿病の治療応用への可能性を、膵 β 細胞特異的 AldoB 欠損マウス (βAldobKO) を用いて検討した。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p><b>(1) 膵 β 細胞特異的 AldoB 欠損マウスの解析</b></p> <p>Aldob floxed マウスを新規に樹立し、Ins1-cre マウスとの交配により βAldobKO マウスを作成した。βAldobKO マウスの耐糖能および体重は対照マウスと同等であり、高脂肪食負荷による変化は観察されなかった。一方、AldoB の欠損は βUCP2Tg マウスの耐糖能に影響を与えなかったが、血清インスリン濃度および膵島のインスリン分泌を有意に回復させた。また、高グルコースおよび小胞体ストレス誘導性の膵 β 細胞アポトーシスが、AldoB 欠損により有意に抑制された。単離膵島のミトコンドリア呼吸は、βAldobKO マウスにおいて有意に増加した。以上より、高血糖下の膵島において AldoB の欠損は膵 β 細胞に保護的に作用し、その一つの機序として、ミトコンドリア機能の促進が考えられた。</p> <p><b>(2) フルクトースによる膵 β 細胞機能変化に AldoB 欠損が与える影響の解析</b></p> <p>AldoB はアイソザイムの中で唯一フルクトースの解糖に関わると考えられている。フルクトースはマウス膵島のインスリン分泌を促進するが、AldoB の欠損により有意に抑制された。さらに、AldoB を高発現する βUCP2Tg マウスの膵島では、フルクトース存在下での膵 β 細胞アポトーシスが増加し、βAldobKO マウス膵島ではこれが抑制された。以上のことから、膵 β 細胞において、フルクトースは AldoB により代謝され、膵 β 細胞の生存や機能に関わる可能性が示唆された。</p> <p><b>【結論】</b></p> <p>AldoB の欠損は 2 型糖尿病下の膵 β 細胞の機能や生存を促進し、治療標的となり得る。</p> |  |

## 研究助成 2022 – 生活習慣病領域 –

## 研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

|  |   |
|--|---|
| 現 所 属  | 群馬大学 生体調節研究所 代謝疾患医科学分野  |
| 氏 名  | 井上 亮太   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。</li> <li>● 欄が足りない場合は増やして記入すること。</li> </ul>  |   |
| <b>1. 論文発表実績</b>   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。</li> <li>● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。</li> <li>● 国内外雑誌を問わない。</li> <li>● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。</li> </ul> |   |
| 1  | Tahiri A, Youssef A, <u>Inoue R</u> , Moon S, Alsarkhi L, Berroug L, Nguyen XTA, Wang L, Kwon H, Pang ZP, Zhao JY, Shirakawa J, Ulloa L, El Ouaamari A. Vagal sensory neuron-derived FGF3 controls insulin secretion. Dev Cell. 60:51-61, 2025. 査読あり  |
| 2  | Terui S, Igari M, Tsuno T, Okuyama T, <u>Inoue R</u> , Kyohara M, Terauchi Y, Shirakawa J. Immediate impact of switching from dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors to low-dose (0.3 mg) liraglutide on glucose profiles: A retrospective observational study. Diabetes Ther. 15(5):1139-1153, 2024. 査読あり                                   |
| 3  | Honda M, <u>Inoue R</u> , Nishiyama K, Ueda T, Komuro A, Amano H, Sugisawa R, Dash S, Shirakawa J, Okada H. Vgl12 as an integrative regulator of mitochondrial function and contractility specific to skeletal muscle. J Cell Physiol. 239(12):e31436, 2024. 査読あり   |
| 4  | Fukunaka A, Shimura M, Ichinose T, Pereye OB, Nakagawa Y, Tamura Y, Mizutani W, <u>Inoue R</u> , Inoue T, Tanaka Y, Sato T, Saitoh T, Fukada T, Nishida Y, Miyatsuka T, Shirakawa J, Watada H, Matsuyama S, Fujitani Y. Zinc and iron dynamics in human islet amyloid polypeptide-induced diabetes mouse model. Sci Rep. 13(1):3484, 2023. 査読あり |
| 5  | Nishiyama K, Ono M, Tsuno T, <u>Inoue R</u> , Fukunaka A, Okuyama T, Kyohara M, Togashi Y, Fukushima S, Atsumi T, Sato A, Tsurumoto A, Sakai C, Fujitani Y, Terauchi Y, Ito S, Shirakawa J. Protective effects of imeglimin and metformin combination therapy on $\beta$ -cells in db/db male mice. Endocrinology. 164(8):bqad095, 2023. 査読あり   |
| 6  | Moon S, Alsarkhi L, Lin TT, <u>Inoue R</u> , Tahiri A, Colson C, Cai W, Shirakawa J, Qian WJ, Zhao JY, El Ouaamari A. Transcriptome and secretome profiling of sensory neurons reveals sex differences in pathways relevant to insulin sensing and insulin secretion. FASEB J. 37(10):e23185, 2023. 査読あり  |

| 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、演題を記入すること。</li> <li>● 国内外を問わない。</li> </ul> |            |   |
|  | 発表時期       | 発表学会名、発表者名、演題   |
| 1  | 2024年5月19日 | 第67回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム42「ヒト膵島を用いた糖尿病治療研究」、井上 亮太・白川 純、本邦におけるヒト膵島を用いた膵β細胞研究               |
| 2  | 2024年5月17日 | 第67回日本糖尿病学会年次学術集会 シンポジウム13「糖尿病学における動物研究の今と未来（日本糖尿病・肥満動物学会合同シンポジウム）」、井上 亮太、動物モデルを用いた膵β細胞研究 |
| 3  | 2024年5月17日 | 第67回糖尿病学会年次学術集会、井上 亮太・白川 純、糖尿病下の膵島で増加するアルドラーゼ B の膵 β 細胞における機能解析                           |
| 4  | 2024年3月16日 | 第37回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、井上 亮太・白川純、2型糖尿病患者の膵島で増加するアルドラーゼ B の膵β細胞における機能解析                    |
| 5  | 2023年6月1日  | 第96回日本内分泌学会学術総会、井上 亮太・寺内 康夫・白川 純、糖尿病下の膵島で増加するアルドラーゼ B の膵β細胞における機能解析                       |
| 6  | 2023年5月11日 | 第66回日本糖尿病学会年次学術集会、井上 亮太・寺内 康夫・白川 純、2型糖尿病ヒト膵島で発現上昇するアルドラーゼ B の膵β細胞における作用の解                 |
| 7  | 2023年4月14日 | 第58回日本臨床分子医学会学術集会、井上 亮太・寺内 康夫・白川 純、糖毒性下におけるUCP2およびアルドラーゼ B を介した膵β細胞障害機構の解明                |
| 8  | 2023年2月18日 | 第36回日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会、井上 亮太・寺内 康夫・白川 純、アルドラーゼ B による膵β細胞障害機構の解明                           |
| 3. 投稿、発表予定   |            |   |
|  | 投稿/発表時期    | 雑誌名、学会名等  |
| 1  |            |   |
| 2  |            |   |
| 3  |            |   |