

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

現 所 属	日本医科大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野
氏 名	長尾 元嗣
研 究 テ ー マ	β細胞での CD36 発現異常と糖尿病発症：マウスからヒトへの展開
	<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。 (図表、写真等の貼付を含む)
	<p>【研究目的】私達は近年、ヒトの 2 型糖尿病の発症過程と類似した表現型を示す選抜交配モデル Oikawa-Nagao (ON) マウス系統 (Diabetes-Prone 系 ; ON-DP) と、その正常対照系統 (Diabetes-Resistant 系 ; ON-DR) を開発し、両系統マウスの表現型解析を通じて「臍ランゲルハンス島 (臍島) での CD36 高発現」という、肥満 2 型糖尿病患者にも共通してみられる新知見を得た。CD36 は脂肪酸輸送体の一つであり、臍島、特にβ細胞での CD36 高発現は脂肪酸の過剰流入を介してインスリン分泌能の低下をもたらすものと予想した。そこで実際に、β細胞株に CD36 を過剰発現させると、「CD36 高発現—脂質蓄積—インスリンシグナルの抑制—インスリン顆粒の接着障害」という機序を経てインスリン分泌能が低下することがわかり、「CD36 を起点とするβ細胞機能障害惹起経路」として報告した [Nagao et al. Diabetes 2020]。それを踏まえて私達は、「β細胞での CD36 発現異常」が「インスリン分泌不全」の出現機序になるという 2 型糖尿病の新たな病理仮説を提唱している [Nagao et al. Diabetol Int 2022]。そこで本研究では、ヒトの 2 型糖尿病の発症過程と類似した表現型を示す ON-DP マウスにおいて、「CD36 を起点とするβ細胞機能障害惹起経路」の再現性を確認した。</p> <p>【研究手法】インスリン分泌不全による耐糖能異常を示す ON-DP マウスと、正常耐糖能を示す ON-DR マウスの臍島を単離して、CD36 発現 (ウェスタンブロット法)、中性脂肪含量 (酵素法)、脂肪酸組成分析 (ガスクロマトグラフィー)、脂肪酸代謝関連遺伝子発現 (リアルタイム PCR)、インスリンシグナル分子 (AKT) のリン酸化解析 (ウェスタンブロット法)、β 細胞における CD36 の細胞内局在 (免疫染色)、インスリン顆粒分布 (電子顕微鏡) を解析した。</p> <p>【研究成果】ON-DP マウスの臍島は、ON-DR マウスの臍島と比較して、CD36 の発現量が多かった。ON-DP マウスのβ細胞でも CD36 は高発現を示し、細胞膜と細胞質に広く分布していたが、ON-DR マウスのβ細胞では細胞質の一部に限局しており、細胞内局在の明確な差異が確認された。ON-DP マウスの臍島では中性脂肪と様々な種類の脂肪酸が蓄積しており、脂肪酸代謝関連遺伝子の一部に発現亢進がみられ、インスリンシグナル指標である AKT のリン酸化が减弱していた。以前の研究において ON-DP マウスの臍島ではグルコース応答性およびカリウム応答性インスリン分泌能の低下に加えて、STX1A や SNAP25 といった SNARE タンパク質群の発現量の低下が示されているが、ON-DP マウスのβ細胞では、ON-DR マウスのβ細胞と比較して、細胞膜と接着するインスリン顆粒数が 3 分の 1 程度に減少していた。</p> <p>【考察と今後の展望】ON-DP マウスの臍島とβ細胞においても、「CD36 を起点とするβ細胞機能障害惹起経路」が再現された。また、CD36 の細胞内局在が、その機能発現に関与する可能性が新たに示された。これらの結果を踏まえて、現在、ON-DP マウスの臍島や肥満 2 型糖尿病のあるドナー由来のヒト臍島に対する CD36 抗体を用いた機能阻害試験、β細胞特異的 CD36 遺伝子改変マウスの作成に着手しており、臍島や生体レベルにおいて、「β細胞での CD36 発現異常」が「インスリン分泌不全」の出現機序になるという 2 型糖尿病の新たな病理仮説の検証を進めている。これらの研究を通じて、CD36 を 2 型糖尿病治療の新規分子標的として位置づけを明確化していく予定である。</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	日本医科大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野
氏 名	長尾 元嗣
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 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。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のabstractは含めない。 	
1	<u>Nagao M.</u> Unraveling the pathophysiology of type 2 diabetes with a new selectively bred animal model, the Oikawa-Nagao mouse. <i>Diabetol Int</i> 16 (1): 13-22, 2025. 査読有
2	<u>Nagao M,</u> Oikawa S. The Oikawa-Nagao mouse: a polygenic animal model for unraveling the pathophysiology of type 2 diabetes and obesity. <i>J Nippon Med Sch</i> 92 (2): 2-9, 2025. 査読有
3	<u>長尾元嗣.</u> 【リリー賞 受賞講演】新規糖尿病モデルマウスの開発による 2 型糖尿病の病態生理の解明. <i>糖尿病</i> 68 (1): 11-12, 2025. 査読無
4	<u>Nagao M,</u> Asai A, Eliasson L, Oikawa S. Selectively bred rodent models for studying the etiology of type 2 diabetes: Goto-Kakizaki rats and Oikawa-Nagao mice. <i>Endocr J</i> 70 (1): 19-30, 2023. 査読有
5	<u>長尾元嗣,</u> 及川眞一. 【Member's Voice】選抜交配モデル Oikawa-Nagao (ON) マウス. <i>LABIO</i> 21 90: 40-41, 2023. 査読無
6	<u>長尾元嗣.</u> 【令和 5 年度奨学賞受賞記念講演】新規糖尿病モデル Oikawa-Nagao マウスの開発と 2 型糖尿病の病態生理研究. <i>日医大医会誌</i> 19(4): 367, 2023. 査読無
7	
8	
9	
10	
11	

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024年9月	Retreat 2024 Exodiab/LUDC-IRC. <u>Nagao M.</u> CD36 as a therapeutic target to improve β -cell function in type 2 diabetes.
2	2024年8月	第42回内分泌代謝サマーセミナー. <u>長尾元嗣.</u> 【研究の醍醐味】CD36を起点とする β 細胞脂肪毒性惹起経路 国際共同研究によって体感した研究の醍醐味
3	2024年5月	第67回日本糖尿病学会年次学術集会. <u>長尾元嗣.</u> 【EFSDとの交換留学制度の報告会】2型糖尿病の新規病理仮説『CD36を起点とする β 細胞脂肪毒性惹起経路』に関するルンド大学との国際共同研究
4	2024年5月	第67回日本糖尿病学会年次学術集会. <u>長尾元嗣.</u> 【リリー賞受賞講演】新規糖尿病モデルマウスの開発による2型糖尿病の病態生理の解明
5	2023年9月	第91回日本医科大学医学会総会・学術集会. <u>長尾元嗣.</u> 【令和5年度奨学賞受賞記念講演】新規糖尿病モデル Oikawa-Nagao マウスの開発と2型糖尿病の病態生理研究.
6		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2025年5月頃	<i>Animal models of diabetes.</i> Selectively bred diabetes models: GK rats, NSY mice and ON mice.
2	2025年5月	The 38th Spring Congress of Korean Diabetes Association & The 7th Korea-Japan Diabetes Forum. CD36 as a therapeutic target to improve β -cell function in type 2 diabetes.
3	2025年3月頃	<i>J Atheroscler Thromb.</i> Opportunities and pitfalls of mouse models for the study of hyperglycemia-induced atherosclerosis.
4	2025年3月	第38日本糖尿病・肥満動物学会年次学術集会. 糖尿病易発性および抵抗性マウスの膵島と β 細胞におけるCD36発現とインスリン分泌機構の解析
5		
6		