

【目的】糖尿病における膵β細胞の機能や増殖に及ぼす細胞/臓器関連の分子メカニズムは、ホルモンやアディポカインなどの液性因子や神経ネットワークを中心に様々な研究がなされているが、未だ不明な点が多い。例えば肥満によって肝臓にインスリン抵抗性が生じると膵β細胞の増殖が促進されることや、脂肪組織特異的にIR (Insulin receptor) を後天的にノックアウトしたマウスで、膵臓のβ細胞の増殖が見られたことが報告されているが、その分子メカニズムはほとんど明らかになっていない。これらは膵β細胞の増殖促進メカニズムとして、細胞/臓器関連が重要な役割を果たしていることを示唆する。近年、様々な細胞から分泌されたエクソソームが生体内を循環し、他の細胞/臓器にエクソソーム miRNA を受け渡すことで、エクソソームが細胞/臓器関連の担い手として働くことが示された。これらの知見から、我々は生体内を循環するエクソソーム miRNA が膵β細胞増殖に与える影響を検討することとした。肥満や脂肪組織特異的にIR をノックアウトしたマウスの血清中エクソソーム miRNA を網羅的に解析し、これらの環境で変化した miRNA を個別に検討し、膵β細胞の増殖を促すエクソソーム miRNA の候補を探索する。本研究の成果は糖尿病の新たな治療法開発につながる可能性も想定され、大変意義深いと考えられる。

【方法】 1. タモキシフェン誘導性脂肪組織特異的 IR ノックアウトマウスを作製した。2. IR ノックアウトマウスにおいて、耐糖能を評価した。3. 脂肪組織特異的 IR ノックアウトマウスの膵β細胞の Ki67 陽性率を測定した。4. 脂肪組織特異的 IR ノックアウトマウスの血清中エクソソーム miRNA を抽出し、次世代シーケンサー解析を行った。5. 高脂肪食負荷マウスと通常食マウスの血清中エクソソーム miRNA を抽出し、通常食に比して高脂肪食負荷により増えるエクソソーム miRNA の網羅的解析を次世代シーケンサーで行った。

【結果】 タモキシフェン誘導性にIR をノックアウトするマウスモデルを作製した。IR ノックアウトマウスにおいて、膵β細胞の Ki67 陽性細胞数が増加し、膵β細胞の増殖促進が確認できた。これらのマウスの血清中エクソソーム miRNA を抽出し、コントロールに比して増加しているエクソソーム miRNA を探索する予定である。さらに高脂肪食負荷によって増える miRNA を 54 個抽出した。これらから、インスリン作用の減弱した脂肪細胞に由来するエクソソーム miRNA を絞り込み、膵β細胞の増殖に関係する miRNA を同定する予定である。

IR ノックアウトマウスにおいて、膵β細胞の Ki7 陽性率の上昇がみられた

