

【目的】近年、2型糖尿病モデル動物の膵島では、十分な酸素下においても癌細胞と同様に解糖系が亢進しており (Warburg 効果)、この病態がインスリン分泌不全へ関与していることが提唱された。しかしその詳しいメカニズムは不明であった。これまで我々は、ヒト膵島ならびに糖尿病モデル動物を用いて、糖尿病病態下の膵β細胞においては、ミトコンドリアの機能障害を端緒とした低酸素誘導因子 HIF1 $\alpha$  の安定化とそれに引き続く解糖系酵素 PFKFB3 の活性化により、細胞内代謝がミトコンドリア中心から解糖系にシフトする代謝のリモデリングを生じていることを明らかにした。しかしこのような代謝変化の意義 (膵β細胞機能障害の原因か結果か) や、代謝リモデリングが糖尿病への治療や予防的介入により是正しうるのか (可変性)、細胞内代謝への介入が糖尿病病態を改善させるか (治療標的か) はこれまで不明であり検討する意義があると考え検討を行った。

【方法】1. 肥満糖尿病モデルマウスにおける膵島の代謝変化: 肥満・糖尿病モデルマウスである ob/ob マウスを用いて、週数別に表現型と膵島における代謝変化について、解糖系酵素 PFKFB3 の発現を中心に検討した。2. 肥満糖尿病モデルマウスへの摂餌制限による膵島の代謝変化: 解糖系の明らかな亢進が認められる前の、6週齢の雄性 ob/ob マウスへ4週間の摂餌制限を行うことで、体重・血糖値を正常化させ、膵島の代謝変化に影響を及ぼすかを検討した。3. 膵島の代謝変化が進行した状態における肥満・糖尿病病態への介入効果の検討: 既に解糖系の亢進が生じている、8週齢の雄性 ob/ob マウスへ4週間の摂餌制限ないし SGLT2 阻害薬の投与を行うことで血糖値を低下させ、膵島の代謝変化に影響を及ぼすかを検討した。4. ラット由来膵β細胞株 INS-1 832/13 細胞・マウス単離膵島を用いた検討: INS-1 832/13 細胞ならびに雄性 C57BL/6J マウスの単離膵島を用いて、培地中のグルコース濃度の変化が解糖系酵素群の発現にどのような影響を及ぼすかを検討した。

【結果】ob/ob マウスは週数の進行とともに経時的な体重・血糖値の上昇を認めた。膵β細胞における解糖系酵素 PFKFB3 の発現は、6週齢と比較し8週齢・10週齢において発現が亢進した。6週齢から4週間の摂餌制限を行うことで有意に体重と血糖値の低下が得られ、摂餌制限を行ったマウスでは膵島・膵β細胞の PFKFB3 ならびに解糖系酵素の発現は低下した。PFKFB3 の発現が亢進している8週齢から4週間の摂餌制限においても同様に、体重・血糖値の抑制とともに、膵島の PFKFB3 の発現は低下した。単離膵島を用いた DNA マイクロアレイ解析では、コントロールマウス (ob/+マウス) と比較し自由摂餌を行った ob/ob マウスでは解糖系パスウェイに存在する遺伝子群の発現亢進と Pcx の発現の低下が認められたが、一方で摂餌制限を行った ob/ob マウスではこれらの変化は是正された。INS-1 細胞やマウス単離膵島を用いた *in vivo*、*ex vivo* の検討においては、培地中のグルコース濃度依存性に PFKFB3 の発現が変化し、可変性が確認された。今後はこのような細胞内代謝変化への介入が病態を修飾しうるかを検討することが望ましい。

肥満糖尿病体が膵島の解糖系酵素の発現に与える影響と病態への介入効果

