

**【目的】** 本研究の目的は、膵β細胞量調節機構に関する分子を同定し、その機序を明らかにすることにより、「臨床に還元できる膵β細胞に着目した糖尿病治療法開発」を目指したトランスレーショナルリサーチを展開することである。糖尿病の病態解明および治療法開発において重要な、膵島にあるインスリンを産生する膵β細胞は、生体内において他臓器との連関により機能や量が制御されている。肥満やインスリン抵抗性状態では、インスリンの需要増大に適応するため、代償的に膵β細胞の量が増加する。しかし、この過程において生体内で実際に起きている多面的な組織間ネットワークに加え、環境要因や遺伝因子、加齢との複合による膵β細胞量の調節機構は不明な点が多い。そこで、本研究では、ヒト膵島と複数の組織や細胞との共培養系の樹立や、膵島の生理学的機能を統合的に解析できる基盤を形成し、生体内環境を再現しその機序に迫る。これより、肥満やインスリン抵抗性状態における膵β細胞量を規定する機序の包括的理解から、糖尿病治療への応用を目指すことが目的である。

**【方法】** 肥満やインスリン抵抗性時に、複雑な環境要因や臓器間ネットワークを介して、生体内で膵β細胞の量が代償的に増加している機序を、独自の共培養系を立ち上げ、膵島を統合的かつ包括的に解析できる基盤を整備し解析した。特に、短期間で膵β細胞量が急速に増大するものの、これまで膵β細胞増殖機序が不明であった急性インスリン抵抗性モデルに注目して解析した。

**【結果】** 急性インスリン抵抗性による代償的な膵β細胞増殖は、これまで重要とされていたインスリン受容体シグナルに非依存的に膵β細胞増殖を促進させることを見出した。さらに、その膵β細胞増殖には転写因子である E2F1 を介した FoxM1/CENP-A/PLK1 の活性化によるシグナル伝達が必要であることを明らかにした。インサートメッシュを挿入したプレートと、混合比率を最適化した培地を用いて膵島を培養することにより、浮遊細胞や接着細胞などのあらゆる初代培養細胞と、接触することなく共培養する系を開発した。そこで、インスリン受容体を特異的に阻害する S961 ペプチドを、オスモティックポンプで持続注入したインスリン抵抗性マウスで、上記の膵島との組織共培養によるスクリーニングを行った。その結果、脂肪細胞と膵島の共培養にて、脂肪組織から膵β細胞を増やす液性因子が分泌されることを見出した。この現象は、マウス膵島だけでなくヒト膵島でも認められた。生体内で膵β細胞を増やすためには、膵臓だけではなく脂肪組織などの代謝臓器における臓器間ネットワークの制御が重要であることが示された。

急性インスリン抵抗性下において脂肪由来の液性因子が臓器連関を介して膵β細胞増殖を促進する

