

学内グラント 報告書

平成25年度 学内グラント終了時報告書

消化管ホルモンIBCAPを用いた
生活習慣病治療への分子基盤の確立

研究代表者 横尾 友隆 (ゲノム医学研究センター)

緒言

日本人のライフスタイルの欧米化により、糖尿病、脂質異常症や肥満といった生活習慣病患者数は増加の一途をたどっている。そのため、疾患メカニズムの解明、より有効な治療法の確立が世界的にも急務となっている。

我々は、未知の消化管ホルモンをOligo-Cap SST法で探索し¹⁻²⁾、候補となる新規消化管特異的分泌タンパク遺伝子IBCAP (Intestinal derived Beta-cell Augmenting Promoter) の同定に成功し、その解析を進めてきた。これまでに、IBCAP遺伝子産物が膵β細胞の増加促進作用を持つ新規の消化管ホルモンと考えられることが強く示唆されている。

現在、消化管ホルモンであるインクレチン (GLP-1, GIP) はインスリン分泌を誘導することが明らかとなっており、また、膵β細胞保護作用との関連も示唆されている。GLP-1アナログ製剤やGLP-1分解酵素DPP-IVの阻害薬は、最近新しい糖尿病治療薬として臨床の場で大きな成功を収め注目されており、膵β細胞の保護、増殖作用についても期待されている³⁻⁵⁾。

これまでに得られているIBCAPの知見から、IBCAPはGLP-1, GIPに次ぐ第3のインクレチンと考えられるが、これまでに明らかにされている他の消化管ホルモンとは有意な相同性を持たない。

そこで本研究では、このIBCAPを標的とした糖尿病治療戦略の検討を行い、臨床応用へ向けた分子基盤の解明を目的とした。得られた結果からは、膵β細胞の質・量の恒常性維持機構あるいは新たな糖尿病発症機序の理解が得られるとともに、膵β細胞の再生にとどまらず、新たな糖尿病治療法や創薬の開発につながると思われる。

材料・方法

本研究では、新規消化管ホルモンIBCAPを第3の

インクレチンとして基礎研究を進め、糖尿病治療、再生医療へと応用を見据えて、下記の検討を行った。

IBCAP遺伝子産物の膵β細胞に対する増殖促進作用について、今回*in vitro*の培養細胞を用いた系で、EdU (5-ethynyl-2'-deoxyuridine) の取り込み能を測定し膵β細胞増殖促進作用を評価した。また、分化に対する作用については、アデノウイルスによる強制発現モデルマウスを解析した。

なお、動物実験については埼玉医科大学動物実験規定において決められた倫理基準に従って行った。

結果

IBCAPはこれまでにトランスジェニックマウス、ノックアウトマウスの動物実験から膵ラ氏島および膵β細胞増殖促進作用を持つことが示唆されている。そのため、今回、*in vitro*の培養細胞を用いた系で膵β細胞増殖に対する影響を検討した。膵β細胞培養細胞株であるMIN6細胞を用いてEdUの取り込みを指標に増殖能を確認した結果、IBCAP遺伝子産物は膵β細胞増殖刺激作用を持つ事を強く示唆する結果を得た (data not shown)。

また、IBCAPは膵β細胞増殖促進作用以外に、膵β細胞への分化誘導作用を持つ可能性が考えられたため、アデノウイルスを用いた肝臓を中心に強制発現するマウスモデルにおいて検討を行った。その結果、肝臓中にインスリン陽性細胞の発現が確認出来、これは、IBCAPによるTransdifferentiation作用による可能性が考えられた (data not shown)。

考察

IBCAPはインクレチン様作用を持つことから糖尿病治療の標的となり得る可能性を秘めている。今回本研究では、IBCAPの膵β細胞増殖促進作用の確認とともに、膵β細胞への分化誘導にも関与する可能性が考えられた。今後は、さらに詳細に膵β細胞への分化

に対する効果・作用についての検討が待たれる。

今回の結果より、IBCAPを標的とした糖尿病治療あるいは膵再生医療の創薬・臨床への応用が期待される。

謝 辞

本研究は埼玉医科大学 ゲノム医学研究センターゲノム科学部門および実験動物施設において実施されました。御協力頂きましたゲノム医学研究センター所長 岡崎康司教授，技術員 伊関美緒子さん，そして多くの共同研究者の方々に深謝致します。

また，このような学内グラントの助成を頂き，別所正美学長，医学研究センター長 松下祥教授に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Wang Y, Suzuki H, Yokoo T, Iida KT, Kihara R, Miura M, et al. WGEF is a novel RhoGEF expressed in intestine, liver, heart, and kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;324:1053-8.
- 2) Watanabe K, Okamoto F, Yokoo T, Iida KT, Suzuki H, Shimano H, et al. SPARC is a major secretory

gene expressed and involved in the development of proliferative diabetic retinopathy. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:69-76.

- 3) Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
- 4) Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007;117:24-32.
- 5) Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013;17:819-37.

研究成果リスト

学会発表

- 1) 横尾友隆，菅原泉，渡邊和寿，鈴木浩明，島野仁，山田信博，岡崎康司，豊島秀男. 膵β細胞分化における消化管ホルモンIBCAPの役割，第11回RCGMフロンティアシンポジウム，2013年11月23日，埼玉県日高市