研究題目 膵 α 細胞における小胞体ストレス関連分子の解析

研究組織

研究代表者：白川 純（群馬大学生体調節研究所）

共同研究者：親泊 政一（徳島大学先端酵素学研究所）

研究分担者：都野 貴寛（群馬大学生体調節研究所）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

CHOP は、小胞体ストレス応答において、PERK および ATF4 経路においてアポトーシスの促進にかかわる転写因子とされている。研究代表者らは親泊教授らとの共同研究で、膵 β 細胞における CHOP の発現誘導が、GADD34 を介した eIF2 α の脱リン酸化を促進し、アポトーシスを抑制することを明らかにし報告した (*Diabetes*, 2022)。グルカゴンを産生する膵 α 細胞も、糖尿病の病態形成において重要な役割を果たしているが、膵 α 細胞における小胞体ストレスの役割については、報告は少なく不明な点が多い。申請者らは、膵 α 細胞において CHOP の発現上昇がグルカゴン分泌抑制および脱分化/分化転換を誘導する可能性を見出した。

そこで、本研究の目的は、膵 α 細胞における小胞体ストレス関連分子群の役割を明らかにすることである。

[1-2]研究の方法・経過

1) 膵島に各糖尿病治療薬を添加後、膵 α 細胞のみをフローサイトメーターで分離し、小胞体ストレスに関連する分子群について膵 α 細胞特異的な遺伝子発現変化を経時的にリアルタイム qPCR およびシングルセルウェスタンブロットにて解析した。その結果、ATF4 と CHOP の経時的な発現変化をとらえることができた。

2) CHOP が発現誘導される条件下において、Gcg-cre;GCaM6 マウスを用いて膵 α 細胞のカルシウム振動を確認した。高グルコースに暴露されることで「Phase-lock」が生じることを確認し、また CHOP が誘導される条件下で、カルシウム振動が増強されることを見出した。

3) 親泊教授が開発した ATF4-floxed マウスを用いて、Gcg-Cre マウスと交配し、膵 α 細胞特異的 ATF4 欠損マウスの作成に着手している。

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

膵 α 細胞における小胞体ストレスが、膵 α 細胞の内分泌機能や可塑性に関与することが明らかとなった。

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

これまで膵 α 細胞における小胞体ストレス応答の役割に関しては不明な点が多く、本研究により、膵 α 細胞の新たな機能制御機構が明らかになる。また、グルカゴンの分泌異常は、糖尿病の発症および進展において重要な役割を果たしており、膵 α 細胞の機能を制御する新たな糖尿病治療法開発への展開が期待される。

【3】主な発表論文等

[3-1]論文発表 なし

[3-2]学会発表 第 68 回日本糖尿病学会総会 (2025 年 5 月) にて発表予定

[3-3]成果資料等 なし

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

膵島において膵 α 細胞は一部しか占めず、解析が困難であった。今後、膵 α 細胞特異的な遺伝子改変マウスやシングルセル技術を組み合わせることで検討を進める。