

令和5年6月9日

各報道機関 御中

国立大学法人山梨大学

プロスタシンによるインスリン分泌促進のメカニズムを解明

山梨大学の腎臓内科学教室の研究グループは、セリンプロテアーゼ^{※1}の1種である「プロスタシン」と呼ばれるタンパク質分解酵素によって膵β細胞におけるインスリン分泌を制御するメカニズムを明らかにしました。本成果は、プロスタシンが上皮成長因子受容体^{※2}を介してインスリン分泌を制御する作用を明らかにしたもので、糖尿病の発症・進展を阻止する新規治療やバイオマーカー^{※3}の開発に向けた重要な手掛かりとなることが期待されます。この研究成果は、英国電子版科学誌「Scientific Reports」に2023年6月5日に掲載されました。

1. 発表のポイント

- 膵臓に発現しているプロスタシンの役割はこれまで明らかにされていませんでした。
- 本研究では、プロスタシンが膵β細胞に発現していることを世界で初めて報告しました。また、膵β細胞におけるプロスタシンが、上皮成長因子受容体を介してインスリン分泌を制御することを明らかにしました。
- 糖尿病はその進展によって膵β細胞から分泌される血糖低下ホルモン「インスリン」が減少します。プロスタシンが膵β細胞からのインスリン分泌の減少に関与していることから、本成果が糖尿病の発症・進展を阻止する新規治療やバイオマーカーの開発に向けた重要な手掛かりとなることが期待されます。

2. 発表内容

① 研究の背景

糖尿病は、膵β細胞から分泌される血糖低下ホルモンである「インスリンの分泌の減少」と、インスリンが効きづらくなる「インスリン抵抗性」を特徴とします。β細胞の機能不全・減少によってインスリン分泌が低下すると、治療選択肢が制限され、治療コントロールが難しくなります。糖尿病による合併症の発症・進展を防ぐためには、β細胞の機能や細胞数を保持する治療が求められます。

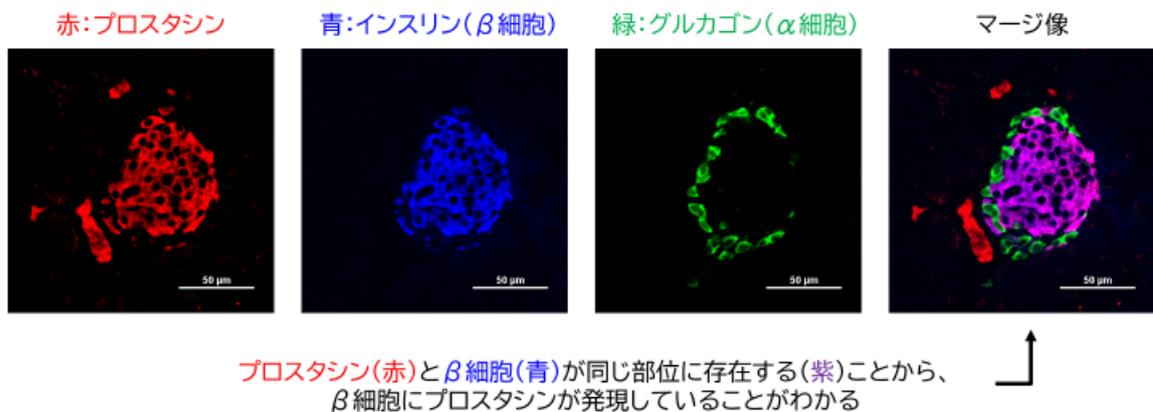
プロスタシンは、セリンプロテアーゼの1種で、基質^{※4}を切断することで生体におけるタンパク質の活性を調節します。プロスタシンは腎臓、肝臓、腸管、肺など様々な臓器に発現していますが、その役割の多くは謎に包まれています。本研究グループは長年に渡りプロスタシンの役割の解明に取り組んできました。今回の研究では、糖代謝の主軸である膵臓におけるプロスタシンの謎の解明に挑みました。

②研究内容

プロスタシンの基質の1つとして上皮成長因子受容体(EGFR)が報告されています。EGFR はこれまでに膵β細胞におけるインスリン分泌や細胞増殖を促す効果を有し、β細胞の機能や細胞数を保持する可能性を有しています。本研究では、膵β細胞におけるプロスタシンが EGFR を介して、インスリン分泌を制御するという仮説を立て、検証を行いました。

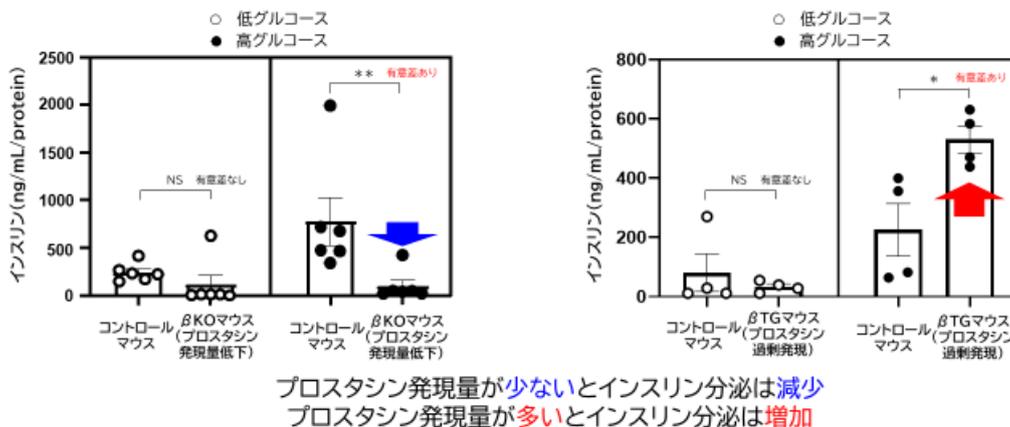
まず、プロスタシンの膵臓における局在(どの細胞に存在するか)を調べることにしました。マウスの膵臓を用いて免疫染色すると、プロスタシンがインスリンとともに染色されることから、β細胞に存在することがわかりました(図1)。

図1 マウス膵島の免疫蛍光染色



次に、遺伝子操作をして膵臓におけるプロスタシン発現量を低下させたマウス(β KO マウス)を独自に作製し、インスリン分泌に影響を及ぼすか検証しました。β KO マウスでは、摘出した膵島を用いた糖負荷実験において、インスリン分泌が低下することが判明しました(図 2)。反対にプロスタシンを過剰発現させたマウス(β TG マウス)では、インスリン分泌が増加していました。

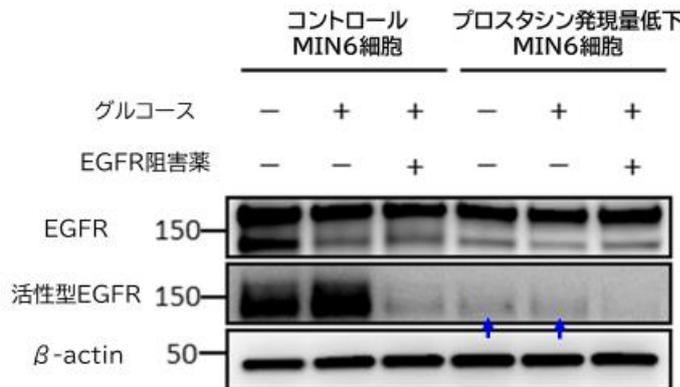
図2 マウス膵島を用いたグルコース刺激性インスリン分泌



同様に、マウスインスリノーマ細胞株 MIN6細胞を用いた実験でも、プロスタシン発現量の増減によってインスリン分泌が増減することを確認しました。さらに、これらの細胞と EGFR の関連を調べたところ、プロスタシン発現量と EGFR の活性化が関連していることがわかりました(図 3)。

図3

プロスタシン発現量とEGFR活性化

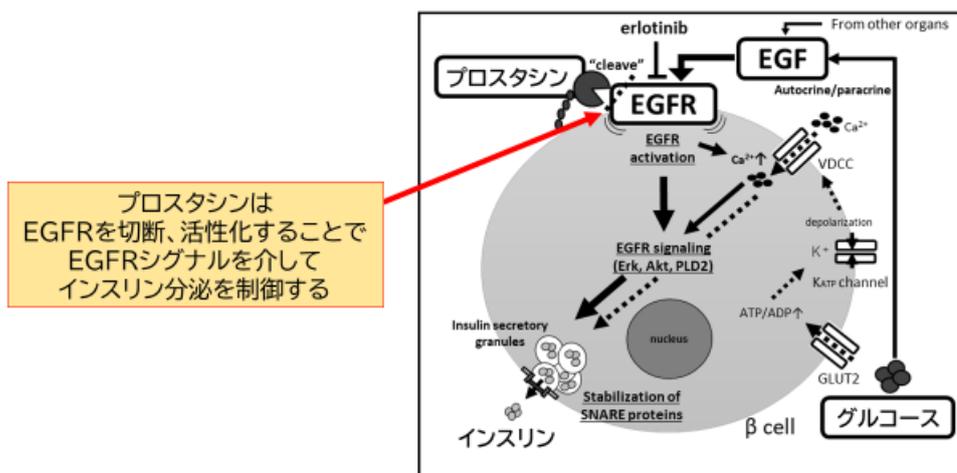


プロスタシン発現量が少ないとEGFRの活性化が抑制される

こうした結果から、膵β細胞におけるプロスタシンの役割として、図4に示すようなメカニズムが考えられます。

図4

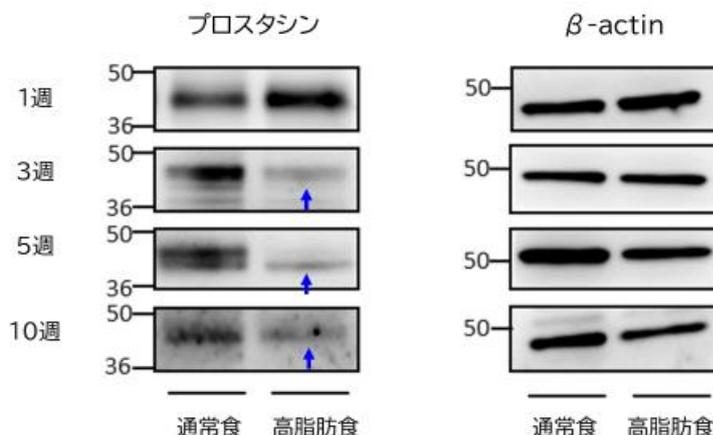
膵β細胞におけるプロスタシンの作用メカニズム仮説



また、長期間に渡って高脂肪食を与えた代謝異常マウスでは、プロスタシンの発現量が低下する(図5)ことから、糖尿病の発症や進展においてもプロスタシンの関与が疑われます。

図5

高脂肪食を与えたマウスのプロスタシン発現量



長年に渡って高脂肪食を与えたマウスの膵臓ではプロスタシン発現量が低下する

③社会的意義と今後の展望

インスリン分泌や糖尿病発症・進展のメカニズムは未だ完全には解明されていません。成人の 5 人に 1 人がリスクを抱える糖尿病に関わる研究は、多くの人を救うために非常に重要な分野です。プロスタシンは、 β 細胞の機能不全・細胞数の減少を捉えるバイオマーカーや β 細胞の機能や細胞数を保持する治療ターゲットとなる可能性があります。今回は細胞・動物を用いたインスリン分泌に関する検証でしたが、ヒトの膵臓における検証、 β 細胞増殖や糖尿病の病態への関与をさらに解明することで、新規治療やバイオマーカー開発への応用が期待されます。

3. 発表雑誌

雑誌名: *Scientific Reports* (2023 年 6 月 5 日)

論文タイトル:

Membrane protease prostaasin promotes insulin secretion by regulating the epidermal growth factor receptor pathway

著者:

Toshihisa Ishii, Yoshikazu Miyasato, Masashi Ichijo, Kohei Uchimura, Fumihiko Furuya

DOI 番号: 10.1038/s41598-023-36326-7

4. 研究体制

石井 俊史 (山梨大学大学院総合研究部医学域 内科学講座 腎臓内科学教室 臨床助教)

宮里 賢和 (熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学分野 助教)

一條 昌志 (山梨大学大学院総合研究部医学域 内科学講座 糖尿病・内分泌内科学教室 非常勤講師)

内村 幸平 (山梨大学大学院総合研究部医学域 内科学講座 腎臓内科学教室 講師)

古屋 文彦 (山梨大学大学院総合研究部医学域 内科学講座 腎臓内科学教室 非常勤講師)

※本研究は、熊本大学腎臓内科学分野の宮里賢和氏との共同研究で、文部科学省・日本学術振興会

の科学研究補助金(17K16145, 19K17958, 20K08631, 21K16367)による支援を受けて行われたものです。

用語解説:

※1 セリンプロテアーゼ : 活性中心にセリン残基を持つタンパク質分解酵素

※2 上皮成長因子受容体(EGFR) : 様々な細胞の表面に存在する受容体で、一般に細胞の成長や増殖に関わる

※3 バイオマーカー : ある疾患の有無、病状の変化、治療の効果などを示す生物学的指標

※4 基質 : 酵素が働きかけて反応を起こす対象の物質

<研究についての問い合わせ先>

山梨大学大学院総合研究部医学域

内科学講座 腎臓内科学教室

講師:内村 幸平(うちむら こうへい)

電話:055-273-1111(代表)

E-mail:kuchimura@yamanashi.ac.jp

<広報についての問い合わせ先>

山梨大学総務企画部総務課広報企画室

TEL:055-220-8005, 8006

FAX:055-220-8799

E-mail: koho@yamanashi.ac.jp