



2023年6月14日

国立大学法人東北大学
国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）

体内の細胞増殖を生きたまま観察できるマウスの開発に成功 -様々な疾患の治療法開発への応用に期待-

【研究のポイント】

- 調べたい細胞が体内で増殖していることを^{注1}、生きたまま少量の採血で高感度に観察することができるマウスの開発に成功しました。
- このマウスを用いて、肝臓の細胞や膵臓のインスリン産生細胞の増殖を経時的に観察することに成功しました。
- この方法により、実験資源を有効に活用しながら、インスリン産生細胞を増やす糖尿病の再生治療やがん細胞の増殖を抑える薬剤など、様々な疾患の治療法の開発が進むことが期待されます。

【研究概要】

これまで、生きた動物の体内で細胞が増殖しているかを経時的に観察するためには、複数の時点で動物の臓器を採取して解析する方法しかありませんでした。この方法は動物を含む多くの実験資源を必要とします。

東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野および東北大学病院糖尿病代謝・内分泌内科の今井淳太准教授、菅原裕人助教、片桐秀樹教授らのグループは、調べたい細胞が体内で増殖していることを、生きたままごく少量の採血で経時的かつ高感度に観察できるマウスの開発に成功しました。この方法を用いて、肝臓の細胞増殖に加え、より数が少ない膵臓β細胞^{注2}の増殖を、同じマウスで、生きたまま、継続して観察することに成功しました。さらにこのマウスの細胞は、細胞を増やす薬剤の探索に応用できる可能性があることもわかりました。

これらの方法を用いることで、実験資源を有効に活用しながら、インスリン産生細胞を増やす糖尿病の根治薬や、がん細胞の増殖を抑える薬剤など、多くの疾患の治療法の開発が進むことが大いに期待されます。

本研究成果は、2023年6月14日（現地時間）Nature Communications 誌に掲載されます。

【研究内容】

動物の体内で細胞が増える仕組みの一つに細胞増殖があります。これまで、動物の体内でどの細胞が増殖しているかを経時的に観察するためには、複数の時点で動物の臓器を摘出して、臓器の標本に染色を施して顕微鏡などで観察する方法しかありませんでした。この方法は、動物を含む多くの実験資源を必要とします。

今回、東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野および東北大学病院糖尿病代謝・内分泌内科の今井淳太（いまい じゅんた）准教授、菅原裕人（すがわら ひろと）助教、片桐秀樹（かたぎり ひでき）教授らのグループは、調べたい細胞が体内でどの程度増殖しているかを、その時々にごく少量の採血をすることによって、生きたままを継続して観察できるマウスの開発に成功しました。

まず研究グループは、特定の細胞で増殖が起こると、ルシフェラーゼ^{注3}というタンパク質を作り血液中に放出するようにした遺伝子改変マウスを開発しました。このマウスから少量の採血を行って血液中のルシフェラーゼの量を測定することで、体内でリアルタイムに起こっている特定の細胞の増殖を検出することができます（図1）。またこの方法は、同じマウスで何度でも細胞増殖の状態を観察できることに加え、調べたい細胞の種類に応じて遺伝子改変の仕組みを変えることで、様々な種類の細胞増殖を観察できるように工夫されています。

次に、この遺伝子改変マウスを使って、肝臓細胞の増殖を観察しました。肝臓を部分的に切除すると、残った肝臓細胞が増殖して肝臓の大きさや機能を維持します。そこで、このマウスの肝臓を部分的に切除してから採血し、肝臓細胞の増殖を経時的に観察しました。その結果、極めて鋭敏に、肝臓細胞の増殖の変化を検出することができました（図2）。

また、体内で非常に数が少ない、インスリン産生細胞である膵臓のβ細胞の増殖を観察しました。研究グループは過去の研究で、神経信号によってβ細胞の増殖が起こることを見い出しています^{注4}。そこで、このマウスで神経信号によってβ細胞の増殖を刺激して経時的に観察したところ、β細胞増殖の変化が鋭敏に検出できました（図3）。また、妊娠時、肥満時、若年期にはβ細胞の増殖が起こることが知られていましたが、これらの経時的な変化も、このマウスを用いて検出することができました（図4）。このことから、この方法によって数が少ない細胞の増殖も感度良く検出できることが分かりました。

さらに、このマウスのβ細胞を用いて、β細胞の増殖を誘導することが知られている物質を試験管内で作用させたところ、細胞の培地中のルシフェラーゼが増加し、細胞増殖を高感度に検出しました（図5）。この方法を用いることで、β細胞を増やす物質の探索が発展する可能性が示唆されました。

本研究により、調べたい細胞が体内で増殖していることをごく少量の採血で生きたまま経時的に観察することができるマウスの開発に成功しました。このマウスを用いることで、実験資源を有効に活用しながら、糖尿病でイン

スリン産生細胞を増やす、心不全で心臓の細胞を増やす、高齢者で筋肉量が減少した時に筋肉細胞を増やす等、様々な疾患において、これまでにない治療薬の開発が進むことが期待されます。一方で、このマウスにがんを発症させ、薬剤を投与した時のがん細胞の増殖を観察することにより、がんを抑える薬剤の開発にもつながると考えられます。

【謝辞】

本研究は、「科学技術振興機構（JST）ムーンショット型研究開発事業（課題番号：JPMJMS2023）」、「文部科学省科学研究費補助金（課題番号：20H05694、22H0312421、22K19303）」、「日本医療研究開発機構（AMED）革新的先端研究開発支援事業 PRIME（課題番号：21gm6210002h0004）」の支援を受けて行われました。

ムーンショット型研究開発事業 片桐秀樹プロジェクトマネージャーからのコメント：

本研究成果は、膵臓 β 細胞などの目的とする細胞の増殖をマウスの同一個体で経時的にモニターできる画期的な技術を開発したものです。この新たな技術を活用することで、 β 細胞を増やす化合物のスクリーニングが可能となることから、本ムーンショット目標 2 の目的である、糖尿病未病段階から正常に回復させる手法の開発に直結する成果です。

【用語説明】

注 1. 細胞の増殖：一つの細胞が二つに分裂することによって細胞が増えること。臓器の働きや大きさを正常に維持する上で極めて重要な仕組み。また、癌細胞の増殖は癌が大きくなる原因として知られる。

注 2. β 細胞：血糖値を下げるホルモンであるインスリンを作る体内唯一の細胞。ランゲルハンス島といわれる膵臓の中にある多くの島状の部位に集まって存在する。この β 細胞の働きが悪くなったり、数が減ったりすることで、糖尿病が発症することが知られている。

注 3. ルシフェラーゼ：ルシフェリンという発光物質に作用し、ルシフェリンが光を放つ化学反応を触媒する作用を持つ酵素。哺乳類は有していない。

注 4. 本研究グループは、迷走神経と呼ばれる自律神経の一種から放出される信号が β 細胞の増殖を起こすことを見出し、その重要性を発見してきた（*Science* 322:1250-1254, 2008, *Nature Communications* 8: 1930, 2017）。

血中ルシフェラーゼの量の測定により
生きたまま生体内の細胞増殖を評価可能

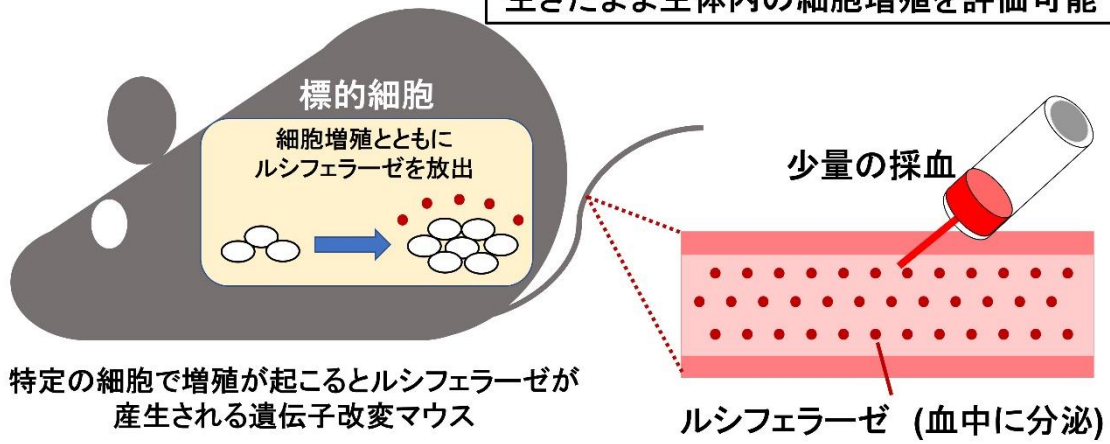


図1 血中に分泌されたルシフェラーゼの量を測定して特定の細胞の増殖を検出可能なマウスの作製に成功

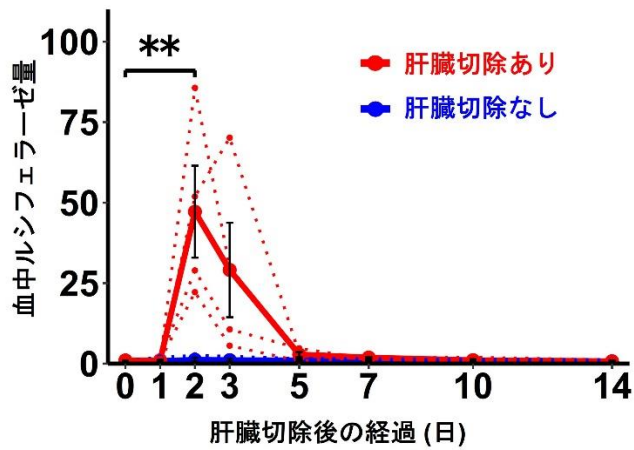


図2 少量の採血によりマウス体内での肝臓切除後の肝臓細胞増殖の変化を継続的に検出することに成功

**大きな有意差あり

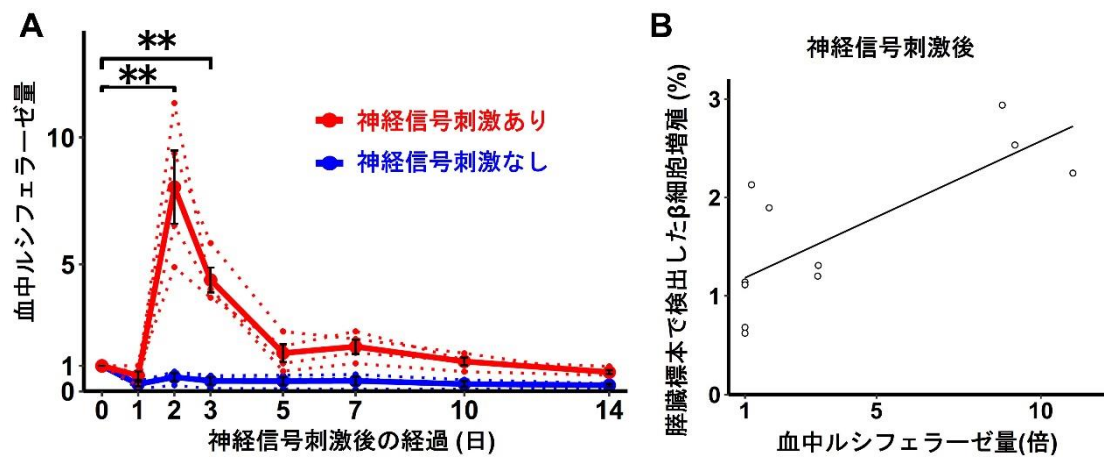


図 3 (A) 少量の採血によりマウス体内での神経信号刺激による β 細胞増殖の変化を継続的に検出することに成功
 (B) 今回開発した方法で検出した β 細胞増殖は、従来の膵臓標本を使って検出する方法による β 細胞増殖と強く相関
 **大きな有意差あり

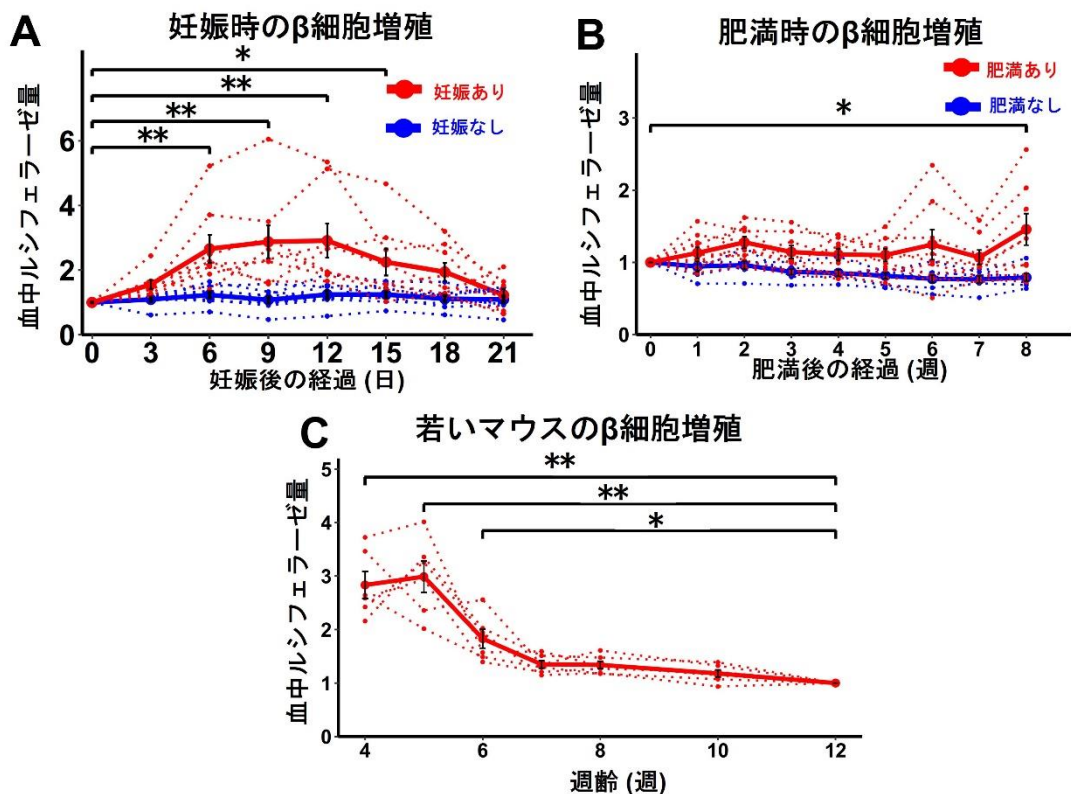


図 4 (A) 少量の採血によりマウス体内での妊娠時の β 細胞増殖の変化を継続的に検出することに成功
 (B) 少量の採血によりマウス体内での肥満時の β 細胞増殖の変化を継続的に検出することに成功

(C) 少量の採血により若いマウスの体内での β 細胞増殖の変化を継続的に検出することに成功
 *有意差あり **大きな有意差あり

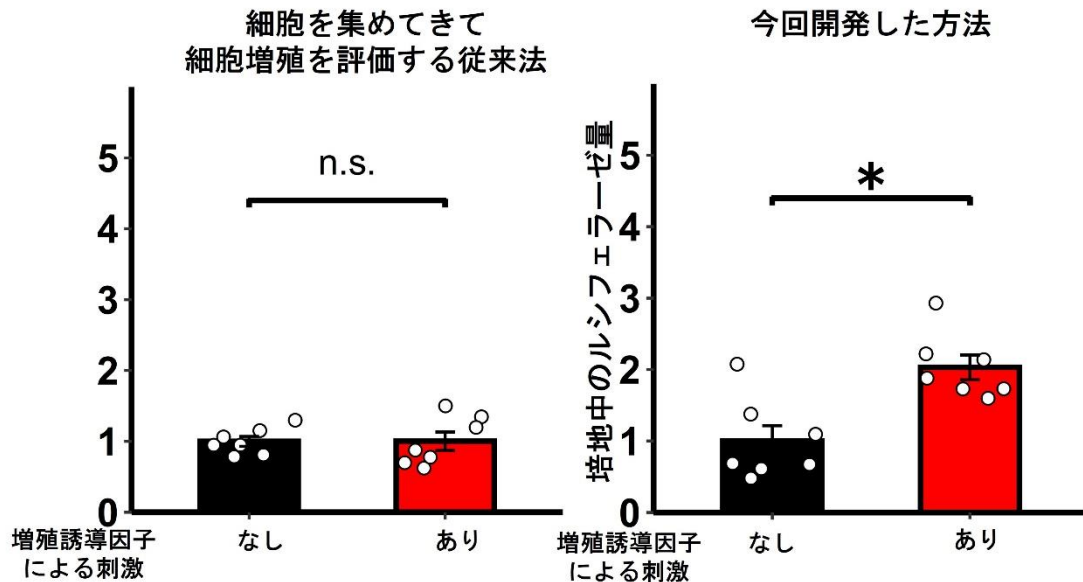


図5 試験管内において、従来の細胞増殖評価法では検出困難であった増殖誘導因子による β 細胞増殖の検出に成功 n.s.:有意差なし *有意差あり

【論文題目】

Title: A highly sensitive strategy for monitoring real-time proliferation of targeted cell types *in vivo*

(*in vivo* において目的の細胞のリアルタイムな増殖を経時的に観察する高感度手法の開発)

著者名：菅原 裕人、今井 淳太*、山本 淳平、井泉 知仁、川名 洋平、遠藤 彰、木幡 将人、清家 準朗、久保 晴丸、駒村 寛、宗像 佑一郎、浅井 洋一郎、穂坂 真一郎、澤田 正二郎、児玉 慎二郎、高橋 圭、金子 慶三、片桐 秀樹

*責任著者 東北大学大学院医学系研究科糖尿病代謝内科学分野 准教授
 今井 淳太 (いまい じゅんた)

掲載誌名：Nature Communications

DOI: 10.1038/s41467-023-38897-5

【研究者情報】

東北大学大学院医学系研究科／糖尿病代謝内科学分野 今井 淳太准教授

研究者 <https://researchmap.jp/read0138542>

研究室 <http://www.diabetes.med.tohoku.ac.jp/>

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科

糖尿病代謝内科学分野

准教授 今井 淳太 (いまい じゅんた)

TEL : 022-717-7611

E-mail : imai[at]med.tohoku.ac.jp

(JST 事業に関すること)

科学技術振興機構ムーンショット型研究開発事業部

犬飼 孔 (いぬかい こう)

TEL : 03-5214-8419

FAX : 03-5214-8427

E-mail : moonshot-info[at]jst.go.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

東北大学病院広報室

TEL : 022-717-7149

FAX : 022-717-8931

E-mail : press[at]pr.med.tohoku.ac.jp

科学技術振興機構広報課

TEL : 03-5214-8404

FAX : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho[at]jst.go.jp