

2023年11月10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)

神経の活性化によりインスリン産生細胞を再生

- マウス糖尿病の治療に成功 -

【発表のポイント】

- 脳と膵臓(すいぞう)をつなぐ自律神経を個別に刺激する方法を独自に開発し、これにより、マウスにおいてインスリンを作る細胞を増やせることを発見した。
- インスリン産生細胞が減ってしまった糖尿病マウスの自律神経を刺激することで、インスリン産生細胞を再生し治療することに成功した。
- 自律神経刺激によってインスリン産生細胞を増やす糖尿病治療法・予防法の開発や、インスリンを作る細胞の数や働きを調節するメカニズムの解明が進むことが期待される。

【概要】

多くの糖尿病は、血糖値を下げるホルモン(インスリン)を産生する唯一の細胞である膵臓の β 細胞^(注1)が減少することで血糖値が上昇し発症します。この β 細胞を体内で増やす治療法が世界中で求められていますが、現在のところ開発されていません。

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科の今井淳太准教授、川名洋平助教、片桐秀樹教授らのグループは、マウスにおいて、脳と膵臓をつなぐ自律神経の一種である迷走神経^(注2)(膵臓迷走神経)を刺激することで、体の中で β 細胞を増やすことが可能であることを世界で初めて発見しました。本研究ではオプトジェネティクスという手法を用い、光によって膵臓迷走神経を刺激する方法^(注3)を開発しました。さらに、インスリンが減って糖尿病を発症しているマウスの膵臓迷走神経をこの方法を用いて刺激することで、 β 細胞を再生し、マウス糖尿病を治療することにも成功しました。この成果により、膵臓迷走神経刺激によって β 細胞を増やすという糖尿病の根本的な予防・治療法の開発につながるが大いに期待されます。また、 β 細胞の数や働きを調節する仕組みや糖尿病発症のメカニズムの解明も進むものと考えられます。

本研究成果は、2023年11月9日(ロンドン時間)に Nature Biomedical Engineering 誌に掲載されます。

【詳細な説明】

研究の背景

膵臓のランゲルハンス島内にある β 細胞は、血糖値を下げる働きをもつホルモンであるインスリンを作ることができる唯一の細胞です。他にインスリンを作れる細胞はないため、 β 細胞が減ってしまうと血の中を流れるインスリンは減少し、血糖値が上昇して糖尿病になります。そのため、体の中で β 細胞を増やす治療法が世界中で強く求められていますが、現在のところそのような治療法は開発されていません。その一方で、生き物の体にはそもそも β 細胞の数を増やす仕組みが備わっています。

これまで本研究グループは、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 細胞に与える影響の研究を続け、その重要性を発見してきました(Science 322:1250-1254, 2008, Nature Communications 8: 1930, 2017)。そこで今回、体内で β 細胞を増やすためには、膵臓につながる迷走神経を刺激することが有用なのではないかと考え、膵臓迷走神経だけを活性化して β 細胞を増やすことができるか、またその方法で糖尿病を治療することができるかを研究しました。

今回の取り組み

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科の今井淳太(いまい じゅんた)准教授、川名洋平(かわな ようへい)助教、片桐秀樹(かたぎり ひでき)教授らのグループは、東北大学大学院生命科学研究科、東北大学大学院医工学研究科などとの共同研究により、マウスにおいて、膵臓につながる迷走神経を刺激することで、体の中で β 細胞を増やし、糖尿病を改善させられることを世界で初めて発見しました(図 1)。

まず、研究グループは、マウスの膵臓につながる迷走神経だけを意図したタイミングで刺激する方法を独自に開発しました(図 2)(方法の詳細は、注 3 に記載)。この方法を用い、膵臓につながる迷走神経だけを刺激したところ、糖分を与えたときの血中インスリン量が著明に増加し、 β 細胞の働きが良くなっていることが分かりました(図 3a)。さらに 2 週間ほど続けてこの神経を刺激した結果、 β 細胞の数を 2 倍以上にまで著しく増やすことに成功しました(図 3b)。つまり、膵臓迷走神経の刺激は、質と量の両面から β 細胞を活発にし、血中のインスリン量を増加させたというわけです。

多くの糖尿病では、 β 細胞が減ったり働きが落ちたりして、インスリンが減り血糖値が上昇して発症します。本研究では β 細胞が減って糖尿病を発症したマウスでこの膵臓迷走神経刺激を行い、減少してしまった β 細胞を劇的に再生、回復させ、血糖値の上昇を抑えることができました(図 4)。このことは、膵臓迷走神経を刺激することでマウス糖尿病を治療することに世界で初めて成功したことを示しています。

今後の展開

本研究によって、膵臓につながる迷走神経を刺激することで、マウス体内で β 細胞を増やすことが可能であることを発見し、マウス糖尿病の予防・治療に成功しました。

この方法は遺伝子改変を活用しているため、ヒトの膵臓内にある β 細胞を増やす試験には直接適応できません。しかし、ヒトのてんかん、うつ病や一部の腸炎などで迷走神経を電気刺激する治療方法が用いられており、迷走神経刺激装置も広く普及しています。今回の成果により、膵臓迷走神経刺激によって β 細胞の働きを良くしたり増やしたりすることで、糖尿病の予防・治療法の開発が進むことが大いに期待されます。また、膵臓迷走神経が β 細胞の数や働きを調節する上で大きな役割を果たしていることを発見したことで、糖尿病の原因の解明などにもつながるものと考えられます。

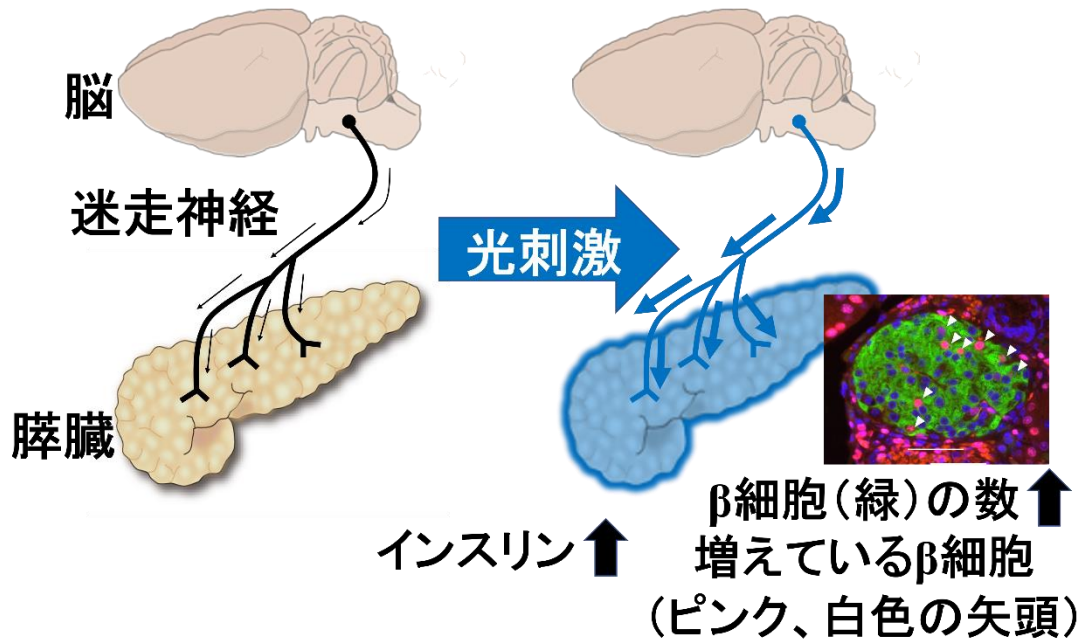


図 1. マウスの膵臓の迷走神経を青色光で活性化することにより、血中のインスリンと β 細胞数を増やすことに成功

写真: β 細胞(緑)の集まりが膵臓のランゲルハンス島、増えている β 細胞の核(ピンク、白色の矢頭)

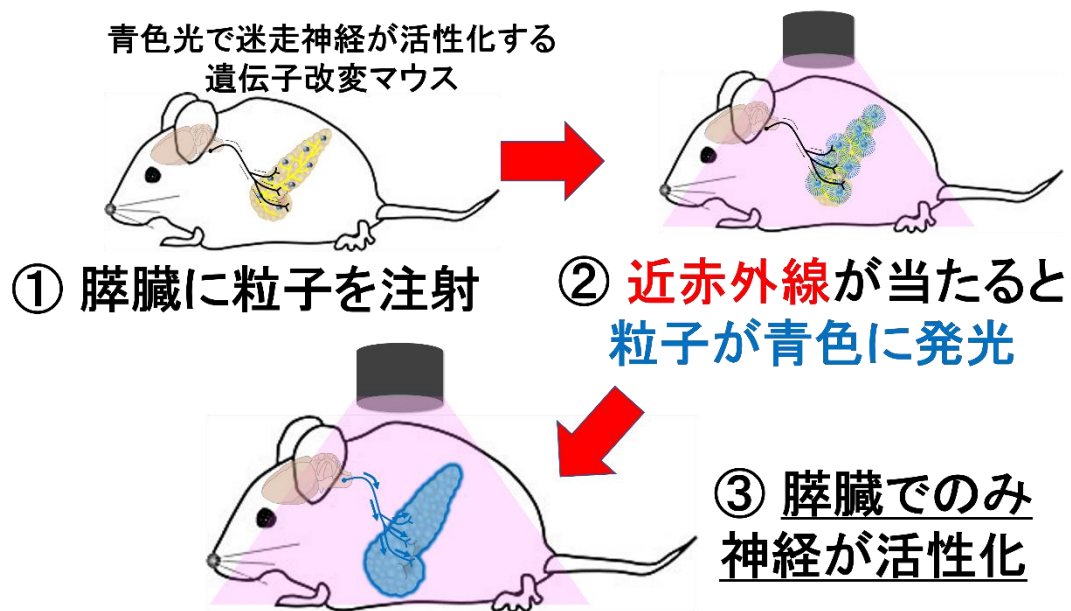


図 2. 近赤外線とランタノイド粒子を用いて、膵臓でのみ迷走神経を活性化する方法を開発

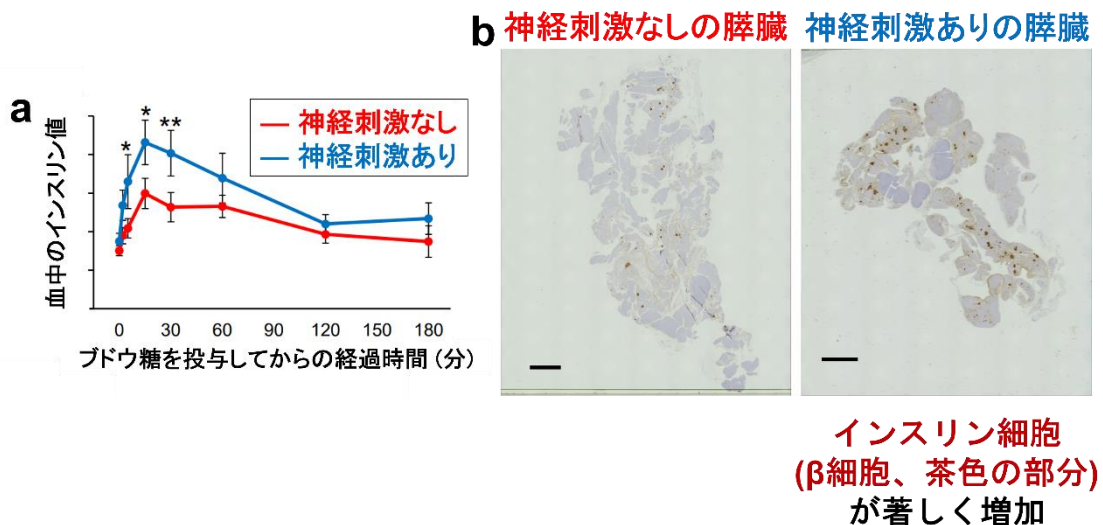


図 3. 膵臓迷走神経刺激により、糖分を与えた後の血中のインスリンを増やすこと (a)、 β 細胞 (茶色の部分が膵 β 細胞が集まっている膵ランゲルハンス島) を増やすこと (b) に成功

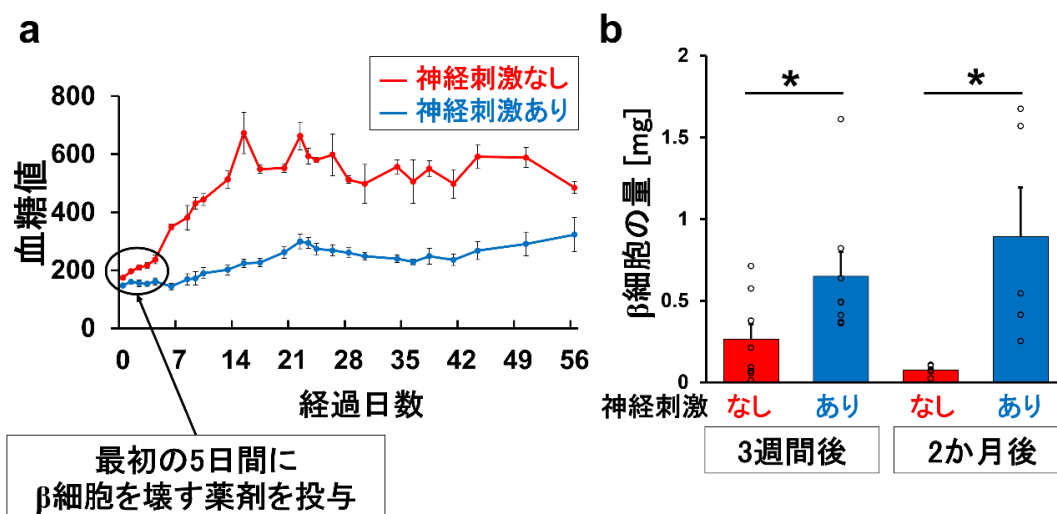


図 4. 膵臓迷走神経刺激により、糖尿病マウスの血糖値を改善し (a)、減少してしまったβ細胞の量を再生、回復させ (b)、マウス糖尿病の治療に成功

【謝辞】

本研究は、「文部科学省科学研究費補助金(課題番号:20H05694、22H0312421)」、「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)」、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)「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」研究開発領域における研究開発課題「組織の適応・修復のための神経シグナルを介した細胞増殖制御機構の解明(研究開発代表者:今井淳太、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:

本研究は、膵臓迷走神経刺激によってβ細胞を増やすという、糖尿病の根本的な予防・治療法の開発につながるものであり、β細胞の数や働きを調節する仕組みや糖尿病発症のメカニズムの解明も進むものと考えられます。本ムーンショット目標 2 研究開発プロジェクトの目的である、糖尿病未病段階の解明とその段階から正常に回復させる手法の開発に貢献する成果です。

【用語説明】

注1. 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。食事に応じ、インスリンを血中に放出(分泌)する働きにより、食前は血糖値が下がりすぎず、食後の血糖値の上昇を抑えることができる。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2. 迷走神経: 脳から心臓や肺、腹部内臓などの末梢器官に情報を伝達する自律神経の一種。自律神経は交感神経と副交感神経に分類され、迷走神経は副交感神経の一種。心拍数や血圧を低下させる、消化管の運動を促すなどの働きがある。

注3. 光によって膵臓迷走神経を刺激する方法: 本研究ではオプトジェネティクス(光遺伝学)と呼ばれる「青い光を当てると神経が活性化される」という手法を活用している。まず、迷走神経に青い光を当てるとその神経が活性化するように遺伝子改変されたマウスを作製した。次に、近赤外光が当たると青い光を発する物質(ランタノイド粒子)をそのマウスの膵臓に留置した。近赤外光は体を透過する光であり、体外から近赤外光を当てた時だけ、膵臓が青く光り、膵臓迷走神経が活性化する(図 2)。この独自の手法の開発により、生きたマウスに対し、意図したタイミングで膵臓につながる迷走神経だけを刺激することが可能となった。

【論文情報】

タイトル: Optogenetic stimulation of vagal nerves for enhanced glucose-stimulated insulin secretion and β cell proliferation

オプトジェネティクスによる迷走神経刺激は糖応答性インスリン分泌と β 細胞増殖を促進する

著者: Yohei Kawana, Junta Imai*, Yosuke M. Morizawa, Yoko Ikoma, Masato Kohata, Hiroshi Komamura, Toshihiro Sato, Tomohito Izumi, Junpei Yamamoto, Akira Endo, Hiroto Sugawara, Haremaru Kubo, Shinichiro Hosaka, Yuichiro Munakata, Yoichiro Asai, Shinjiro Kodama, Kei Takahashi, Keizo Kaneko, Shojiro Sawada, Tetsuya Yamada, Akira Ito, Kuniyasu Niizuma, Teiji Tominaga, Akihiro Yamanaka, Ko Matsui and Hideki Katagiri

川名 洋平、今井 淳太*、森澤 陽介、生駒 葉子、木幡 将人、駒村 寛、佐藤 俊宏、井泉 知仁、山本 淳平、遠藤 彰、菅原 裕人、久保 晴丸、穂坂 真一郎、宗像 佑一郎、浅井 洋一郎、児玉 慎二郎、高橋 圭、金子 慶三、澤田 正二郎、山田 哲也、伊藤 明、新妻 邦泰、富永 悌二、山中 章弘、松井 広、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: Nature Biomedical Engineering

DOI: 10.1038/s41551-023-01113-2

【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 准教授 今井 淳太

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

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

【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

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

TEL: 022-717-8032

FAX: 022-717-7149

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