

2024 年度
創発的研究支援事業 年次報告書【公開版】

研究担当者	白川 純
研究機関名	群馬大学
所属部署名	生体調節研究所 代謝疾患医科学分野
役職名	教授
研究課題名	生体内環境の再構築系による再生・移植医療の創生
研究実施期間	2024 年 10 月 1 日～2025 年 3 月 31 日

研究成果の概要

本研究では、これまで困難であった組織間ネットワークを介した膵 β 細胞量の制御機構を、独自の共培養系を用いて明らかにしていく。生体内での糖尿病による膵 β 細胞における慢性高血糖を模倣するモデルとして、解糖系の律速段階酵素であるグルコキナーゼの慢性活性化が挙げられる。そこで、マウス単離膵島をグルコキナーゼ活性化薬 (GKA) にて 24 時間慢性的に刺激した際に発現上昇する分子の 1 つとして、弾性線維形成に必須の分泌蛋白である Fibulin-5 (Fbln5) を同定し、高脂肪食負荷による肥満状態では、膵島における Fbln5 の発現が上昇することを見出した。Fbln5 は膵島周囲の細胞外マトリックスを構成する分子であるが、生体内で認められる膵島とその周辺環境の細胞外基質との相互作用は、既存の単離膵島を用いた検討では解析することができなかった。

膵 β 細胞特異的 Fbln5 欠損マウスを作成して解析したところ、軽度の耐糖能増悪やインクレチン応答性のインスリン分泌の低下とともに、生体内における膵 β 細胞増殖の低下を認めた。一方で、膵 β 細胞特異的 Fbln5 欠損マウスの単離膵島における膵 β 細胞増殖能は変化しなかった。すなわち、Fbln5 は生体内では膵島周囲の細胞外マトリックスとして作用することで膵 β 細胞増殖を制御している可能性が示唆された。そこで、膵島の周辺環境を再構築するために、マトリゲルにリコンビナント Fbln5 タンパク質を加えた膵島培養系や、アルギン酸にゼラチンパウダーを混入させた Fbln5 過剰発現膵島培養系を樹立し解析したところ、Fbln5 欠損による膵 β 細胞増殖低下が再現された。

これより膵 β 細胞から分泌される Fbln5 が膵島周囲の細胞外マトリックスと相互作用することにより生体内で膵 β 細胞の量を制御しているという、生体内での微小環境の新たな役割が示唆された。