

2023年9月11日

報道機関 各位

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）

インスリン細胞の数を調節する新たな仕組みを解明 - 増えた細胞が食べられて減ることで出産後の血糖値を正常に保つ -

【研究のポイント】

- 妊娠中のマウスで増えたインスリン細胞が、産後にマクロファージ^{注1}によって食べられることで元の数に戻ることを見つめました。
- その際、インスリン細胞がマクロファージを呼び寄せ、自ら食べられて減ることにより、出産した母親の血糖値が下がりすぎないように保たれるよう調整されていることがわかりました。
- 体の状況に応じてインスリン細胞の数を調節し、血糖値を正常に保つ仕組みの解明や糖尿病の予防法・治療法の開発が進むことが期待されます。

【研究概要】

膵臓のβ細胞^{注2}は、血糖値を下げるホルモンであるインスリンを産生する唯一の細胞です。糖尿病はβ細胞が減少することで血糖値が上昇して発症します。これまで、妊娠中にはβ細胞が増え、出産後に速やかに元の数に戻ることが知られていましたが、どのようにして元の数に戻るのかはわかっていませんでした。

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、遠藤彰助教、片桐秀樹教授らのグループは、妊娠中に増えたβ細胞が、他の細胞を食べる働きを持つマクロファージによって食べられる（貪食される）ことによって元の数に戻ることを見つめました。また、出産直前には、β細胞が血液中のマクロファージを呼び寄せる物質を放出して膵臓のマクロファージを増やすことにより、この仕組みを進めていることも明らかにしました。さらに、この仕組みによって妊娠中に増えたβ細胞を速やかに減らすことで産後の母親の血糖値が下がりすぎないように維持されていることもわかりました。

今回の研究成果により、体の状況に応じてβ細胞の数が調節され、血糖値が正常に維持される仕組みの解明や、糖尿病の予防法・治療法の開発が進むことが期待されます。

本研究成果は、2023年9月15日午前11時（現地時間、日本時間9月16日午前0時）にDevelopmental Cell誌に掲載されます。

【研究の背景】

膵臓のランゲルハンス島^{注2}にあるβ細胞は、血糖値を下げるホルモンであるインスリンを産生する唯一の細胞です。糖尿病はβ細胞が減少することなどで血糖値が上昇して発症します。妊娠中には母親の体のインスリンの効きが悪くなりますが、それに応じてβ細胞が増殖^{注3}し、インスリンをたくさん産生して血糖値の上昇を防ぎます。一方、出産後にはβ細胞は速やかに減少して元の数に戻ることが知られています。しかし、出産後のβ細胞がどのようにして元の数に戻るのかはわかっていませんでした。

【今回の取り組み】

今回、今井准教授、遠藤助教、片桐教授らのグループは、出産後の膵ランゲルハンス島ではマクロファージが増加し、妊娠中に増えたβ細胞を貪食することによって元の数まで減らしていることを発見しました。

まず研究グループは、出産前後のマウスの膵ランゲルハンス島を観察し、出産後の膵ランゲルハンス島ではマクロファージが増えていることを見出しました(図1)。そこで膵ランゲルハンス島のマクロファージが増えないように処理したマウスで出産前後のβ細胞を観察したところ、出産後に本来認められるβ細胞の減少が認められず(図2A)、さらにβ細胞が減らなかった出産後マウスでは、血糖値が下がりすぎてしまう低血糖が出現しました(図2B)。このことから、出産後に膵ランゲルハンス島で増えるマクロファージがβ細胞の減少に関わっていること、β細胞が速やかに減少することによって出産後に母親は低血糖を起こさず、血糖値が正常に保たれることがわかりました。

次に、マクロファージによる貪食が起こらないような処理をしたマウスでもβ細胞の観察を行ったところ、出産後のβ細胞の減少が起こらなくなりました(図3)。さらに出産後マウスの膵ランゲルハンス島でマクロファージがβ細胞を貪食している様子を観察することに成功(図4)したことから、産後マウスの膵ランゲルハンス島で増えたマクロファージがβ細胞を貪食して減らしていることが明らかになりました。

さらに、出産直前にβ細胞がマクロファージを呼び寄せるCXCL10という物質を放出していること(図5A)、この物質によって血液中のマクロファージが産後の膵ランゲルハンス島に集まることにより増えること(図5B)も解明しました。すなわち、出産前後の膵ランゲルハンス島ではこれらの仕組みが段階的に起こることにより、産後のβ細胞の減少を速やかに進め、出産した母親の血糖値が下がりすぎずに正常に保たれると考えられます(図6)。

【今後の展望】

本研究によって、体の状況に応じてβ細胞の数が調節され、血糖値が正常に保たれる仕組みが明らかになりました。一方、多くの糖尿病はβ細胞の数が減ることによって発症することから、今回明らかになったβ細胞を減らす仕組みが必要以上に働いてしまうと糖尿病の発症につながる可能性も考えら

れます。これらの関連について研究を進めることで糖尿病の予防法・治療法の開発につながることを期待されます。

【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：JP20H05694、JP21K08522、JP22K08642、JP22K16421、JP22H03124、JP22K19303）、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 β 細胞量を適切に制御する体内に備わった仕組みの解明を進めたものであり、今回解明されたメカニズムを活用して、糖尿病の未病状態の解明や未病状態からの予防法開発につながる道を拓くことから、本ムーンショット研究開発プロジェクトの趣旨に合致する。

【用語説明】

注 1. マクロファージ：体内に侵入した細菌や異物、死んだ細胞やその破片などを捕食し消化する、体内の掃除屋の役割を担う細胞。

注 2. β 細胞、ランゲルハンス島：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多数ある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. 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調節する上で極めて重要な仕組み。

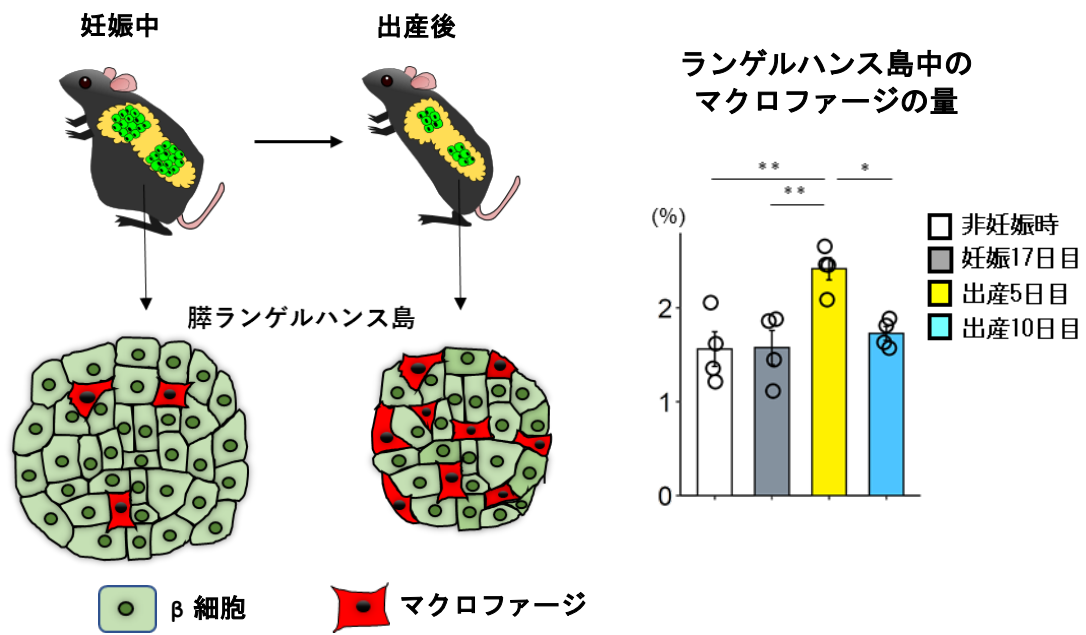
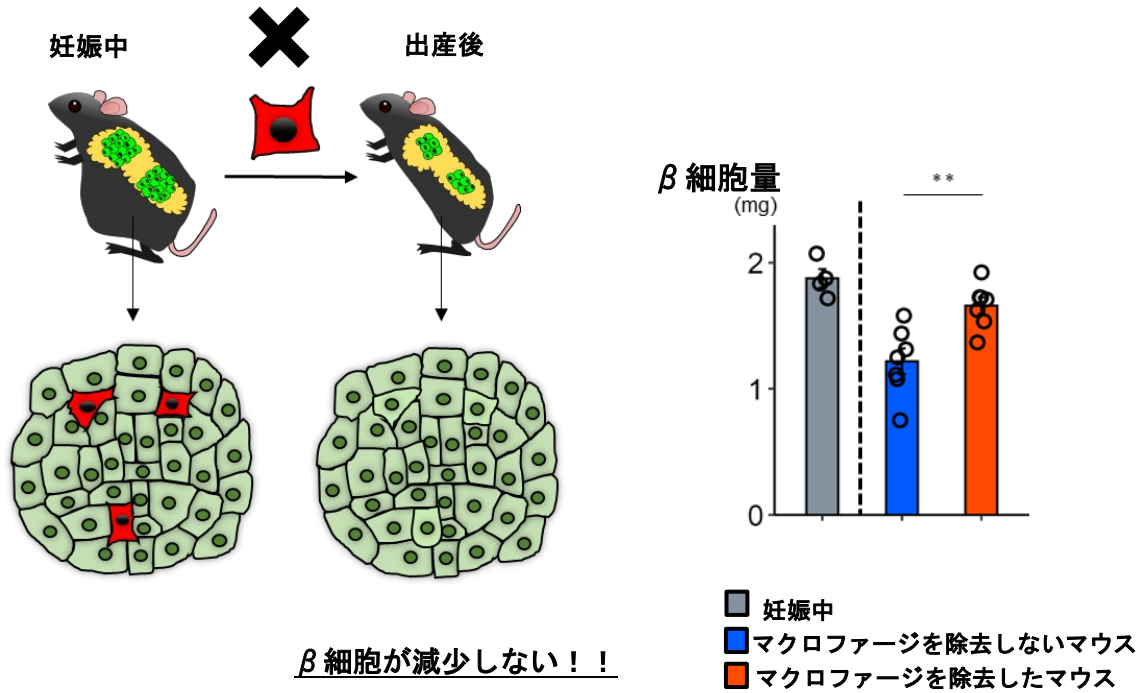


図1 出産後の膵ランゲルハンス島ではマクロファージが増えている。
*有意差あり **大きな有意差あり

(A) 産後の膵ランゲルハンス島でマクロファージが増えないように除去する処理



(B) マクロファージを除去したマウスの出産後

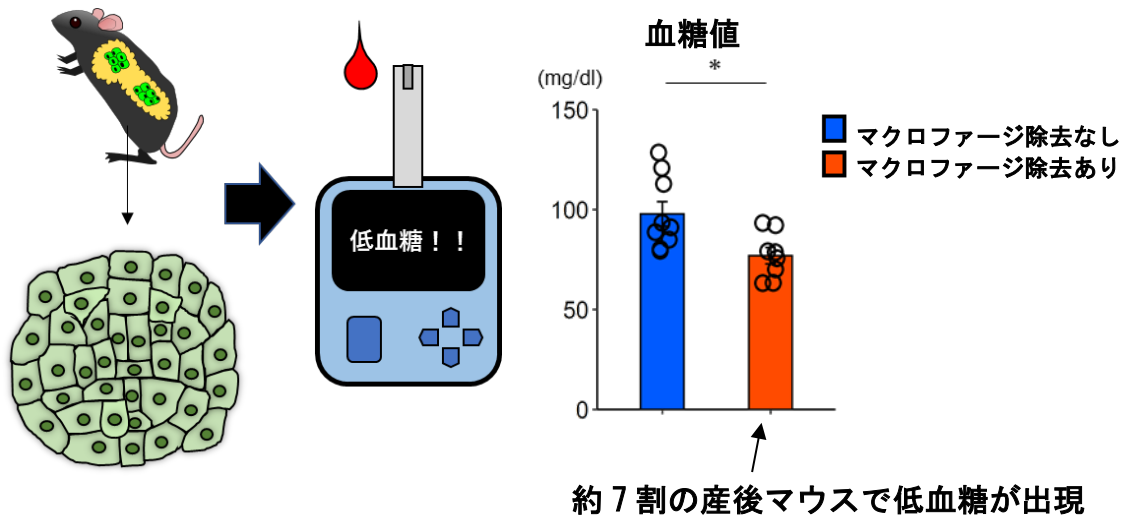


図2 (A) マクロファージを除去したマウスでは、出産後に本来認められるβ細胞の減少が認められなかった。
(B) マクロファージを除去したマウスでは、出産後血糖値が下がりすぎてしまう低血糖が出現した。
*有意差あり **大きな有意差あり

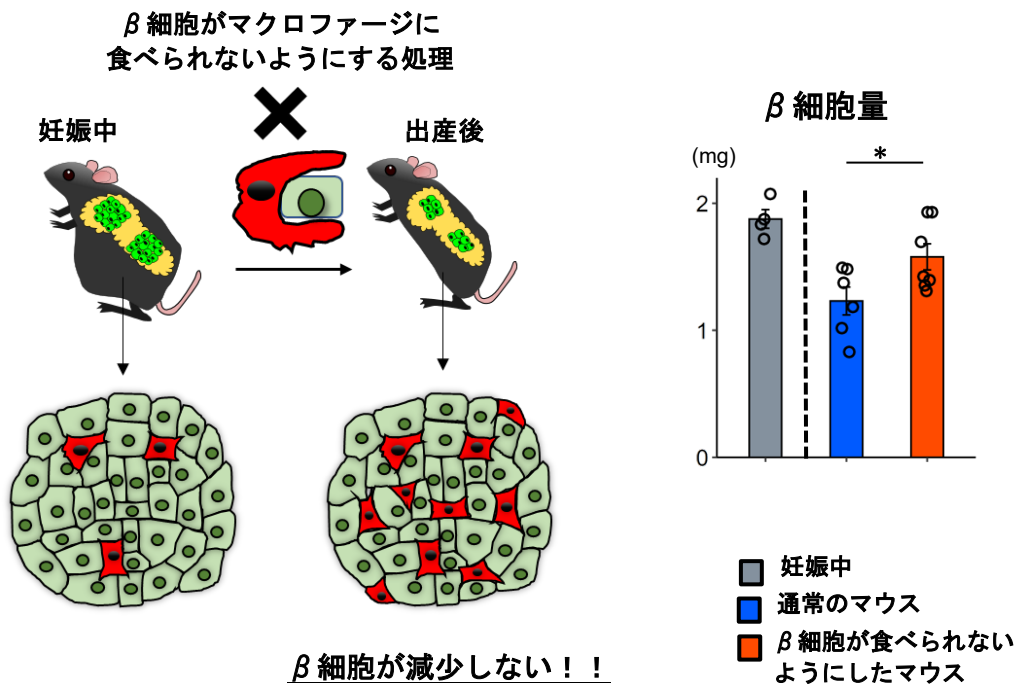


図3 β 細胞がマクロファージに食べられないように処理したマウスでも、 β 細胞は減少しなかった。
*有意差あり

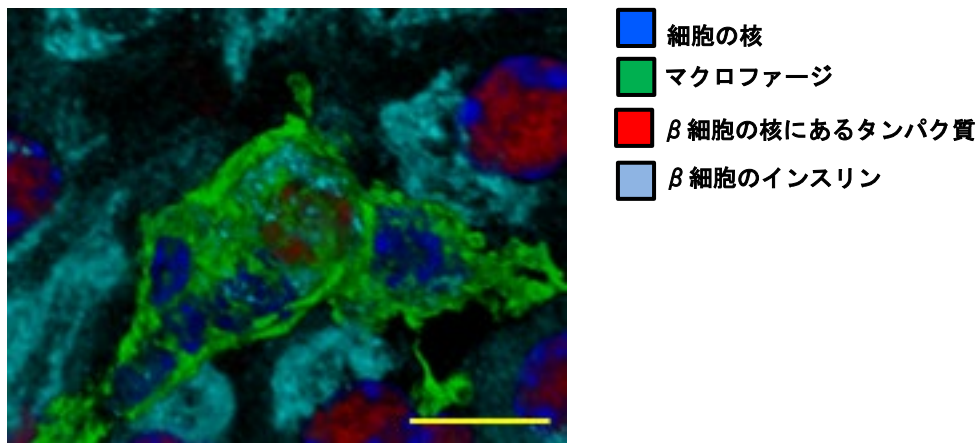


図4 顕微鏡を用い、マクロファージが β 細胞を貪食している像を捉えることに成功した。

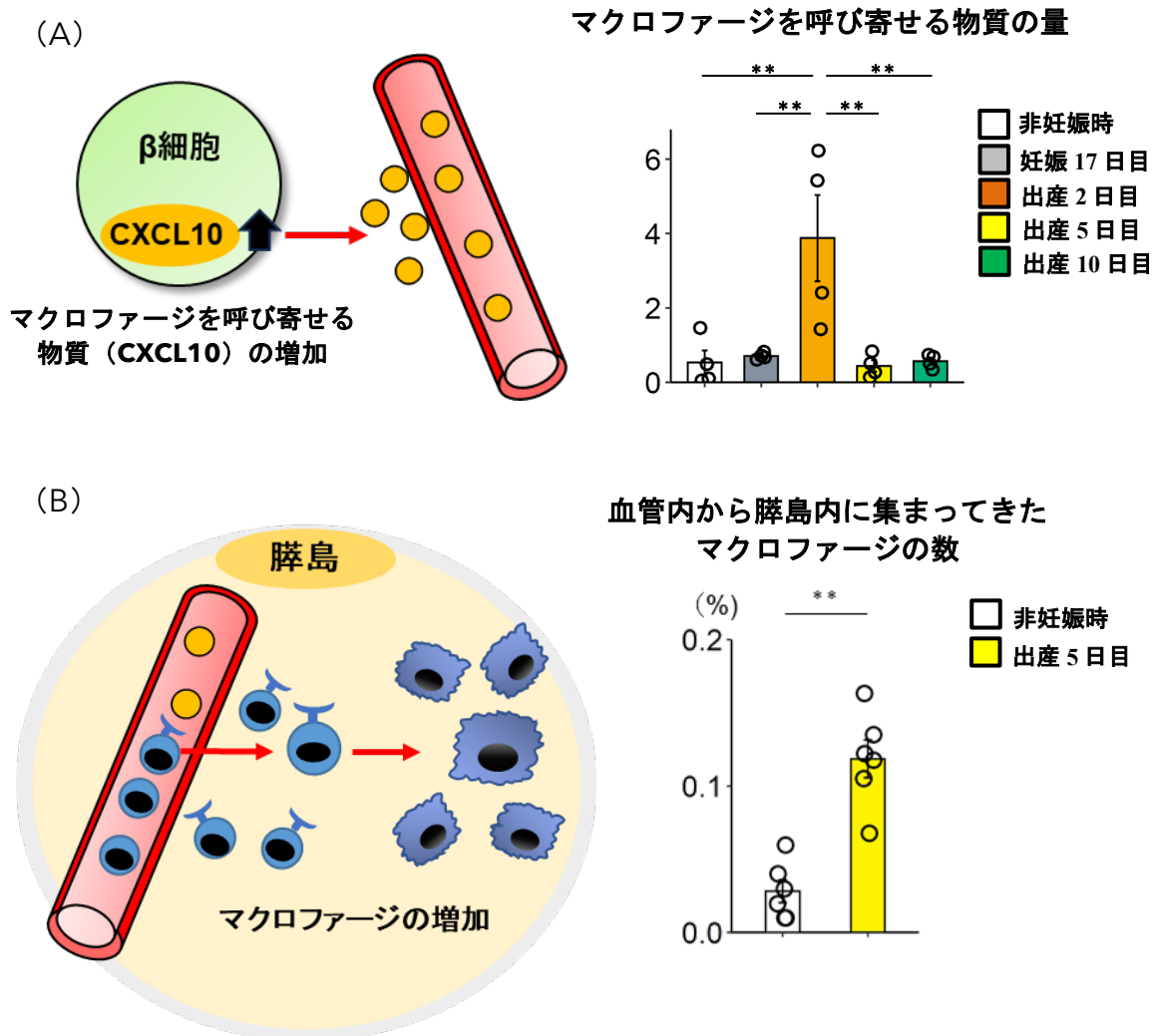


図 5 (A) 出産後 β 細胞が CXCL10 というマクロファージを呼び寄せる物質を放出している。
 (B) 血液中のマクロファージが産後のランゲルハンス島に集まる。
 **大きな有意差あり

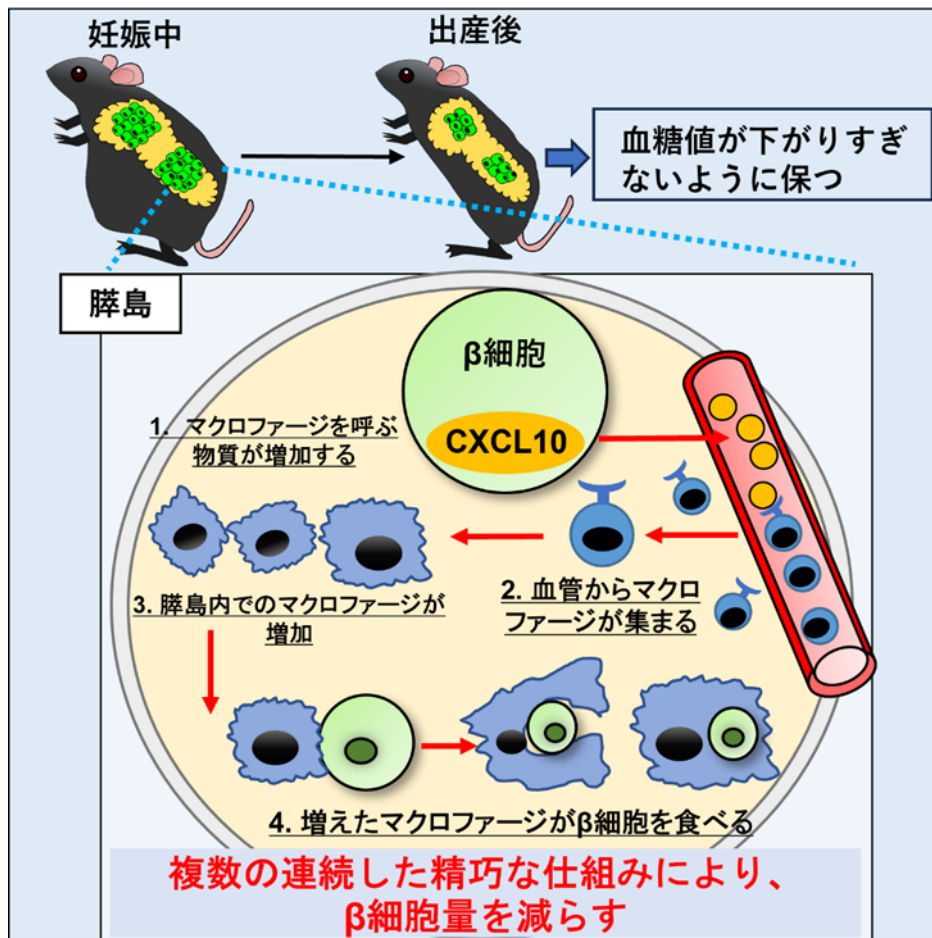


図6 産後の β 細胞減少のメカニズム。

【論文情報】

Title: Phagocytosis by macrophages promotes pancreatic β cell mass reduction after parturition in mice

(マクロファージによる貪食を介して出産後の膵 β 細胞量減少が促進する)

著者名：遠藤 彰、今井 淳太*、井泉 知仁、川名 洋平、菅原 裕人、木幡 将人、清家 準朗、久保 晴丸、駒村 寛、佐藤 俊宏、浅井 洋一郎、穂坂 真一郎、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)

載誌名：Developmental Cell

DOI: 10.1016/j.devcel.2023.08.002

【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@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@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@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@jst.go.jp