

長寿医療研究開発費 平成29年度 総括研究報告

加齢に伴い減少する膵臓β細胞の再生因子の同定（28－25）

主任研究者 今井 剛 国立長寿医療研究センター 老化制御研究部（部長）

研究要旨

加齢に伴い膵臓β細胞は減少することがよく知られている。しかし、膵臓β細胞の再生因子の存在は知られていない。そのため、同因子の同定を試みる。

主任研究者

今井 剛 国立長寿医療研究センター 老化制御研究部（部長）

分担研究者

津川 陽司 国立長寿医療研究センター 老化制御研究部（流動研究員）

伊藤美由紀 国立長寿医療研究センター 老化制御研究部（特任研究員）

ドクマイコイ 国立長寿医療研究センター 老化制御研究部（研究補助員）

A. 研究目的

加齢に伴い膵臓β細胞は減少することがよく知られている。しかし、膵臓β細胞の再生因子の存在は知られていない。そのため、同因子の同定を試みている。

B. 研究方法

膵臓β細胞は唯一のインスリン分泌細胞である。そのため、インスリン分泌制御機構を研究する目的で、新規インスリン分泌制御因子の同定を行った。同因子は培養細胞・生化学・マウス遺伝学においてインスリン分泌を制御していることが判明した（投稿準備中）。

マウス遺伝学には大きく二つ存在する。一つはいわゆるノックアウトマウスに代表されるロス・オブ・ファンクションであり、もう一つは強制発現マウスに（いわゆるトランスジェニックマウス）に代表されるゲイン・オブ・ファンクションである。どうインスリン分泌制御因子は既知因子でそのノックアウトマウスは胎児期致死であることが判明しているため、β細胞特異的強制発現マウスを作成した。

その結果、同インスリン分泌制御因子強制発現マウスの1ラインは膵臓β細胞が増殖して

いた（約 100 倍程度）。しかし、インスリン分泌は正常であった。

そのため同因子はインスリン以外の分子（膵臓 β 細胞再生因子）の分泌制御も行っていることが判明したため、共沈する因子の LC/MS を行った。数ある共沈因子の中から、候補因子を 2 種類（ β CGF1 と β CGF2）選択した。 β CGF1 についての解析を培養 β 細胞ヒト PANC1/マウス NIT1 を用いて行ったところ、 β CGF1/2 とともに PANC1/NIT1 細胞再生活性が存在した。

また、 β CGF1/2 の β 細胞における受容体候補因子の選定も行った。結果、 β CGFR の同定に成功した。同 β CGFR 強制発現 PANC1/NIT1 細胞株の樹立にも成功した。同細胞株は再生活性が優位に高かった。

よって、本 29 年度で β 細胞再生因子（ β CGF1/2）および再生因子受容体（ β CGFR）の同定に成功した。

（倫理面への配慮）

培養細胞・生化学実験であり、マウス等の実験動物・人を用いていない。遺伝子組み替え等については、委員会に申請済み

C. 研究結果

β CGF1 cDNA をクローニングして、強制発現ベクターを作成した。同ベクターをコントロールベクターと共に PANC1 および NIT1 細胞に導入した。さらには細胞株化を行った。同細胞株における β CGF の発現を確認した。

細胞増殖活性を解析すると、予想どおりコントロール細胞に比べて強制発現細胞株は優位に再生活性を有していた。

また、 β CGFR に関しても同様の解析・結果を得た。

D. 考察と結論

※「D. 考察」、「E. 結論」としても差し支えないこと。

β CGF1/2 および β CGFR の培養 β 細胞株において再生活性を有していた。今後はマウス遺伝学を使って解析したい。

E. 健康危険情報

該当なし

※班のすべての健康危険情報について記載すること。このため、分担項目に係る情報で

あっても分担研究報告ではなく、こちらに記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 該当なし

※発表誌名、巻号・頁・発行年等も記載すること。

2. 学会発表

1) 今井剛

若年性糖尿病原因因子の鍵と鍵穴

創薬研究会 2017、10月28日、東京工業大学 大岡山キャンパス 緑が丘6号館1階 緑が丘ホール

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

(該当なし) →昔の関連特許が欧州において取得

新たに同定したインスリン分泌制御因子を用いた抗糖尿病薬剤のスクリーニング法

発明人：今井剛、半田宏

出願人：国立大学法人東京工業大学

優先権主張番号：特願 2010-196952

開示日：2010年11月1日

出願日：平成23年9月2日

出願番号：特願2012-531980

登録日：平成28年2月12日

特許番号：特許第5881065号

PCT出願番号：PCT/JP2011/070067

国際公開番号：WO2012/029958

米国にて特許成立 2015年5月12日

特許登録第9109043号(H27.8.18)

欧州(英・独)特許成立 2018年1月17日

欧州登録番号 2612678

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

※予定を含めて記載すること。該当がない場合には「なし」と記載すること。