



平成 26 年 2 月 11 日
京都府立医科大学

糖尿病発症の新規メカニズムの発見

～膵臓 β 細胞のミトコンドリア機能低下～

京都府立医科大学の星野温（ほしの あつし）研修員、的場聖明（まとば さとあき）助教らは、糖尿病モデルマウスを用いて膵臓の β 細胞において、老化因子である p53 がオートファジーによる不良ミトコンドリアの分解処理（マイトファジー）を阻害し、ミトコンドリア機能不全を進行させることが糖尿病の病態に関与していることを明らかにしました。生活習慣の変化や人口の高齢化で糖尿病は増加の一途で、日本の糖尿病人口が 1000 万人を超える中、マイトファジーによるミトコンドリアの機能維持が糖尿病の新たな治療標的となる可能性を示した画期的な成果です。

本研究は、京都府立医科大学大学院医学研究科循環器内科において行われたものです。本研究成果は、2014 年 2 月 10 日 15 時（米国 東部時間）に米国科学アカデミー紀要のオンライン速報版で公開されました。

【本研究成果のポイント】

- 老化因子 p53（注 1）がマイトファジー（注 2）を障害し、膵臓 β 細胞（注 3）のミトコンドリア機能低下を引き起こすため、インスリン分泌障害が生じ、糖尿病に至るという新規メカニズムを初めて発見しました。
- 小胞体ストレス（注 4）や酸化ストレスにより増加した細胞質の p53 がマイトファジー誘導因子である Parkin と結合することでマイトファジーを阻害することを明らかにしました。
- p53 を欠失したマウスや p53 の阻害薬を投与されたマウスでは、糖尿病の発症抑制や改善が認められました。
- p53 によるマイトファジー障害を抑制し、ミトコンドリア機能を維持することが糖尿病に対する新しい治療として期待できます。

1 研究の背景

現在世界の糖尿病人口は4億人に達しようとし、日本においても1000万人を超えると推定されています。血糖値はインスリンをはじめとするホルモンにより一定範囲内に調節されていますが、糖尿病では種々の原因により必要なインスリンが分泌されずに血糖値が上昇します。一方、細胞内小器官の一つであるミトコンドリアは生体活動に不可欠なエネルギー産生を担い、膵臓の β 細胞（膵 β 細胞）のインスリン分泌においても重要な役割を果たしています。このミトコンドリアの機能を維持するため、機能不全に陥ったミトコンドリアをオートファジーにて分解処理するマイトファジーという機構が存在します。我々はこれまでに、過剰に増加した老化因子 p53 がマイトファジーを抑制し、ミトコンドリア機能低下を引き起こすことが心臓老化の一因となっていることを報告しています。ミトコンドリア機能異常が病態生理に関係する糖尿病において、本研究グループはマイトファジーの視点から検証し、糖尿病の発症や進行の新たなメカニズム解明、ならびに効果的な予防法の開発につなげたいと考えました。

2 研究の内容

1) 膵 β 細胞において老化因子 p53 はマイトファジーを抑制する

糖尿病モデルマウスや膵 β 細胞株を用いた実験では、電子顕微鏡や免疫組織化学にて糖尿病ではマイトファジーが減少しており、またミトコンドリアのエネルギー産生能も低下していました。しかし老化因子 p53 を欠失したマウスや膵 β 細胞株ではマイトファジーは維持されミトコンドリア機能も保たれ、p53 阻害薬の投与でも同様の結果が認められました。そのメカニズムとして、p53 は細胞質でマイトファジーの誘導因子である Parkin と結合することで、マイトファジーを阻害していることがわかりました（図1）。

2) 糖尿病の膵 β 細胞では細胞質に老化因子 p53 が増加する

糖尿病では糖毒性・脂肪毒性により酸化ストレスや小胞体ストレスが亢進します。我々の検討から膵 β 細胞では糖毒性・脂肪毒性は、それぞれ終末糖化産物と Toll 様受容体 4 を介して NADPH オキシダーゼを活性化し、酸化ストレスを亢進していることが明らかになりました。酸化ストレスは p53 の発現を亢進させ、小胞体ストレスが p53 の核から細胞質への移行を促進させるため細胞質の p53 の発現が亢進することがわかりました（図2）。

3) 糖尿病においてミトファジーは膵臓β細胞のインスリン分泌能を改善する

糖尿病モデルマウスの実験では、p53 を欠失したマウスや p53 阻害薬を投与されたマウスでインスリン分泌能や血糖値の改善が認められました。しかし、ミトファジー誘導因子である Parkin を欠失させると、この改善効果は消失しました。また膵β細胞株を用いた実験でも、p53 の発現抑制にてインスリン分泌能が改善しましたが、Parkin や他のミトファジー関連因子の発現抑制にて改善効果は消失しました。さらに Parkin の過剰発現によるミトファジー活性化でも同様にインスリン分泌能の改善が認められました。これらの結果から、p53 阻害によるミトファジーは膵β細胞のインスリン分泌能を回復し、糖尿病が改善することが確認されました。

3 まとめと今後の展開

今回の研究成果により、糖尿病において膵β細胞のミトコンドリアの機能低下の一因が明らかとなりました。細胞に備わっているミトコンドリア機能維持機構であるミトファジーがうまくはたらかなくなるメカニズムが明らかになったことで、今後老化因子 p53 の阻害や、より直接的な方法でミトファジーを活性化する薬剤が開発が、今後も増加の一途をたどる糖尿病の新たな治療戦略となることが期待できます。

【用語解説】

(注1) p53

細胞増殖のサイクルを制御し、アポトーシスや細胞老化を引き起こす。がん抑制に関与すると共に、個体の老化にも関係する老化因子でもある。

(注2) ミトファジー

障害ミトコンドリアをオートファジー機構で選択的に分解する品質管理システム。オートファジーは自食作用とも呼ばれる細胞内分解経路で、細胞質のタンパクや細胞内小器官をオートファゴソームと呼ばれる膜によって取り囲み、リソソーム(分解酵素群が詰まった小胞)との融合で分解する。

(注3) 膵β細胞

膵臓はアミラーゼなどの消化酵素を分泌する外分泌腺とホルモンを分泌する膵島からなる。膵島にはさらに5種類の細胞があり、その中でインスリンを分泌する細胞をβ細胞と呼ぶ。

(注4) 小胞体ストレス

変性タンパクが小胞体に蓄積し、細胞への悪影響(ストレス)が生じていることで、この小胞体ストレスに対する細胞の反応は小胞体ストレス応答とされる。変性タンパクは遺伝子変異、ウイルス感染、炎症、化学物質などにより生じるが、高血糖やパルミチン酸などの一部の遊離脂肪酸でも生じる。

〈参考図〉

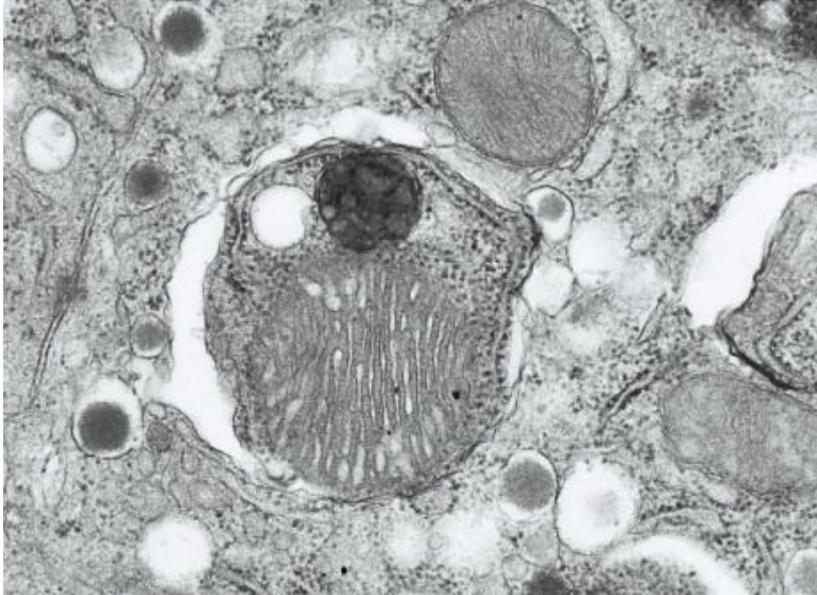


図1：膵β細胞におけるミトファジーの電子顕微鏡像

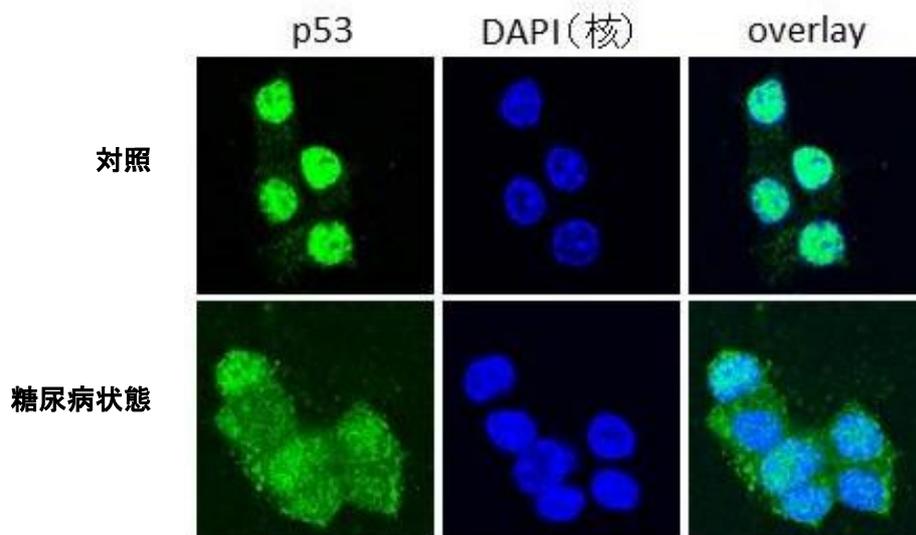


図2：糖尿病状態における p53 の細胞質への再分布

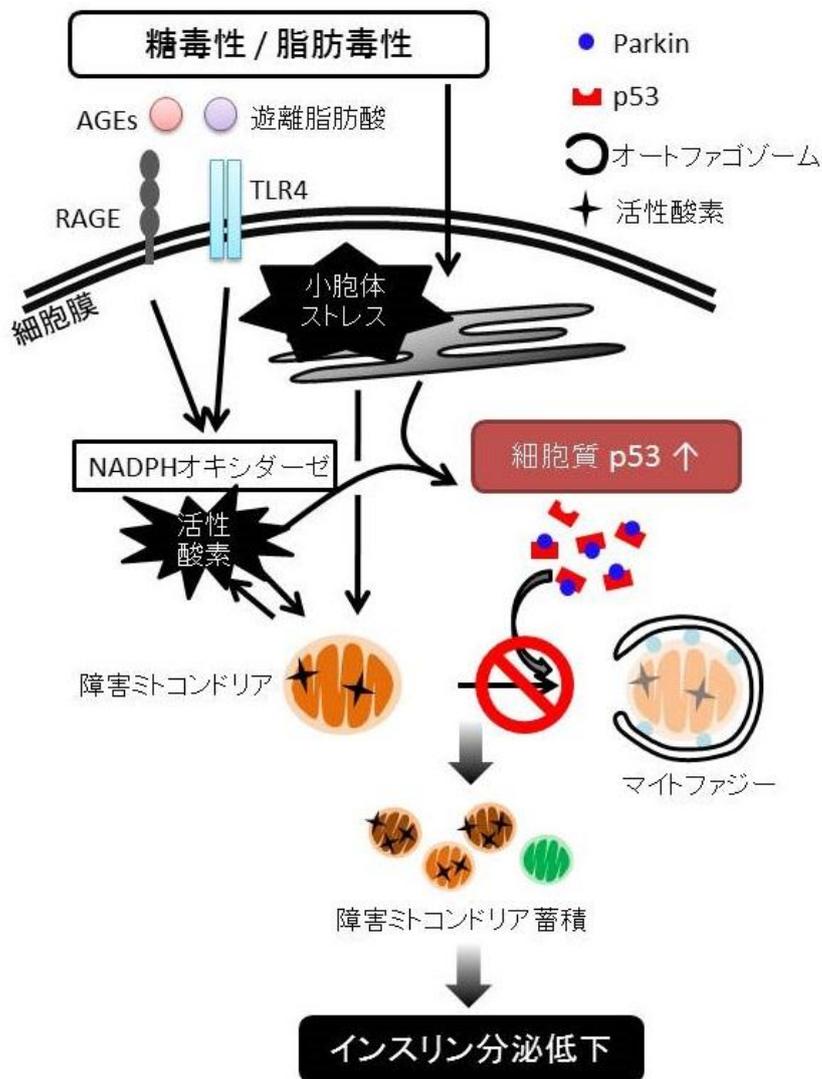


図3：糖尿におけるミトコンドリア機能低下、インスリン分泌低下のメカニズム

○論文名

Inhibition of p53 preserves Parkin-mediated mitophagy and pancreatic β cell function in diabetes

○ジャーナル名

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
(米科学アカデミー紀要)

○著者

Atsushi Hoshino, Makoto Ariyoshi, Yoshifumi Okawa, Satoshi Kaimoto, Motoki Uchihashi, Kuniyoshi Fukai, Eri Iwai-Kanai, Koji Ikeda, Tomomi Ueyama, Takehiro Ogata & Satoaki Matoba (以上、全員記載)

【問い合わせ先】

京都府立医科大学 循環器内科学教室

075-251-5511

京都府立医科大学 研究支援課

075-251-5208