

Pacific Northwest Research Institute (Seattle)での膵β細胞増殖メカニズムに関する研究

-製薬企業からの海外研究派遣-

帝人ファーマ株式会社 生物医学総合研究所 山本 恭平

糖尿病は、インスリン産生細胞である膵β細胞数および体積の総和（膵β細胞 Mass）が生体の要求量に応じられなくなることにより発症する。従って、膵β細胞 Mass を増加させることが、糖尿病の抜本的な治療に繋がるのが推察され、それを目指した治療法・医薬品の開発研究は、未来医療の最重要領域の一つとして掲げられている。しかし、膵β細胞 mass 制御機構については、未知な点が数多く残されており、その解明が急務といえる。本発表では、Pacific Northwest Research Institute/Prof. Christopher J. Rhodes（現 Chicago 大 糖尿病センター基礎研究部門長）の指導の下で行った「膵β細胞増殖メカニズムに関する研究」の成果を発表すると共に、企業からの派遣の目的や海外研究生活について紹介したい。

【研究】

我々は、膵β細胞 mass 制御機構の中で「増殖メカニズム」に着目した研究をラット膵β細胞株（INS-1 細胞）およびラット単離膵島を用いて実施した。まず、膵β細胞の増殖はグルコース依存的であることを明らかとした。次に、グルコースの膵β細胞の細胞周期、特に最初のステップである G1-S 期に及ぼす影響を調べた。G1-S 期制御因子の中で、グルコース刺激に対して用量依存的に Cyclin-D2、Cyclin-D3 および p21/CIP の発現が上昇することが判明した。Cyclin-D2 および Cyclin-D3 の発現制御について詳細に調べたところ、これらの発現上昇にはグルコース代謝が必須であり、その一部は転写レベルで調節されることがわかった。さらに、G1-S 期制御因子の細胞内挙動を調べてみた結果、Cyclin-D2 は高グルコース条件で核に移行するのに対して、Cyclin-D3 は核周囲に集積することが明らかとなった。一方、Cyclin Dependent Kinase-4 (CDK4) については、その多くが細胞質に局在していることがわかった。以上の研究より、①膵β細胞増殖には、Cyclin-D2 の発現上昇と核移行が重要な役割を果たす、②膵β細胞では CDK4 が細胞質に局在していることが原因で、本細胞の細胞増殖能は低い、という仮説を提唱するに至った。すなわち、増殖を介して膵β細胞 Mass を増加させる治療戦略を組む上で、「Cyclin-D2 の発現・核集積を誘導することに加え、CDK4 の核移行を促進させることが肝要である」と考察された。

【海外派遣研究について】

企業からの研究派遣の目的として、①人脈形成、②人材育成、③技術導入などが挙げられる。特に海外における研究動向は国内と異なることから、その動向把握・情報調査を行う上でも多くの研究者とのネットワークを構築することは極めて大切といえる。海外では徹底した研究の効率化を図るため、ラボ同士で研究成果の最新情報を共有化し、共同研究促進や棲み分けを積極的に行っている。海外での研究を通して、「芸術やスポーツと同じく、研究は言語の壁を越える」ことを実感した。