

公益財団法人 三重医学研究振興会

令和4年度 医学研究助成金研究成果報告書

令和5年3月16日

三重医学若手研究者賞(医学研究部門)

氏名(年齢) 岡野優子 (37歳)

所属・職名 三重大学医学部附属病院臨床研修キャリア支援部 助教
(糖尿病・内分泌内科)

受賞の感想と今後の抱負

この度は三重医学若手研究者賞という栄誉ある賞を賜り、大変光栄に存じます。ご指導をいただきました、免疫学講座のガバザ エステバン先生、代謝内分泌内科学講座の矢野 裕先生および、日頃より研究、臨床を支えていただいている先生方へ深く感謝申し上げます。今回の受賞を励みに、より一層研究に邁進していきたいと存じます。今後ともご指導、ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

受賞テーマ

「トロンボモジュリンが膵β細胞のアポトーシスを抑制することにより糖尿病を改善する」

研究の概要と将来展望

糖尿病人口は世界中で爆発的に増え続けており、糖尿病有病者数は世界で4億人以上といわれている。1型糖尿病、2型糖尿病いずれの型の糖尿病においても、β細胞のアポトーシスは糖尿病の病態進展の主要な機序であると考えられているが、それを抑制する有用な治療法は未だ確立されていない。トロンボモジュリン(TM)は、血管内でトロンピンと結合しプロテインCを活性化プロテインC(APC)に変換することで抗凝固作用を有するが、近年、細胞保護作用を有することが注目されている。実臨床においては、リコンビナントヒトトロンボモジュリン(rhTM)がDIC治療薬として承認され、使用されている。我々は、以前にTMがアポトーシスを抑制することにより腎線維症に保護的に働くことを報告した(Kidney Int. 2020 Nov;98(5):1179-1192.共著者)。TMが抗炎症作用や抗アポトーシス作用を介して膵β細胞に対しても保護的に働き糖尿病を改善する可能性があると考えられる。そこで我々は、血液凝固制御因子であるトロンボモジュリン(TM)の抗アポトーシス作用・抗炎症作用に着目し、糖尿病マウスによるin vivo 実験、および膵β細胞株を用いたin vitro

実験により、膵 β 細胞保護や糖尿病に対する効果について研究を行った。

(方法)

ストレプトゾトシン(STZ)による糖尿病モデルでの TM の効果の検討

野生型マウスに 5 日間連続で STZ の腹腔内注射を行い糖尿病を誘発する。同時に、週に 3 回、腹腔内注射にて rhTM または生理食塩水の投与を行う。薬剤投与前、投与後 1 週後、2 週後、3 週後、4 週後に血糖値を測定し、腹腔内グルコース負荷試験、腹腔内グルコース刺激インスリン分泌試験を施行した後、採血および膵摘出を行った。

培養細胞における検討では、マウス膵 β 細胞株 MIN6 を TM による前処置の有無で培養し、STZ によりアポトーシスを誘導し、Annexin V、Propidium iodide (PI)を用いてフローサイトメトリーにより定量化を行った。

(研究成果)

本研究では STZ 誘発糖尿病マウスモデルおよび膵 β 細胞株 MIN6 を用いて、rhTM 投与による耐糖能および膵 β 細胞のアポトーシスに対する効果を検討した。STZ 誘発糖尿病マウスにおいて、rhTM の投与群では非投与群と比較して、腹腔内ブドウ糖負荷 60 分後に血糖値が有意に抑制され、ブドウ糖負荷前および負荷 30 分後の血中インスリン濃度が有意に高かった。また膵組織において、rhTM 投与群では STZ 投与による膵島面積の減少が有意に抑制され、インスリン・グルカゴン 2 重染色では rhTM 非投与群と比較し、インスリン陽性面積が保たれ、グルカゴン陽性面積が小さかった。TUNEL 染色では rhTM 投与群において膵島内のアポトーシスが抑制されていた。また、膵 β 細胞株 MIN6 において、rhTM 投与により、STZ に誘発されるアポトーシスが有意に抑制された。以上の結果から、外因性 rhTM の投与は膵 β 細胞を抑制し、糖尿病に保護的に働くことが示され、新規糖尿病治療薬としての有効な可能性が示唆された。

関連分野における本研究の特筆すべき点

本研究では STZ 誘発糖尿病マウスモデルを用いて、rhTM 投与群において膵 β 細胞のアポトーシスが抑制され糖尿病の進行が抑制されることを明らかにした。申請者らは以前に腎線維症・慢性腎不全マウスモデルを用いた in vivo 実験、および腎ポドサイト、腎尿細管上皮細胞を用いた in vitro 実験で TM の強力な抗アポトーシス作用を証明し報告した (Kidney Int. 2020 Nov;98(5):1179-1192.共著者)。TM の強力な抗アポトーシス作用が、膵 β 細胞においても発揮され、糖尿病を改善することが期待され、本研究の着想に至った。糖尿病患者は世界中で爆発的に増加しているが、 β 細胞のアポトーシスを抑制し糖尿病の進展抑制につながる有効な治療法は未だ確立されておらず、その対策が急務である。rhTM はすでに DIC 治療薬として承認されており、本研究成果は、すでに実臨床で使用されている rhTM の糖尿病に対する効果を示すものであり、今後臨床応用が実現できる可能性がある。

本研究の将来期待される点

現在、糖尿病患者は増加の一途をたどり、患者数は、世界で約4億人以上と報告されている。糖尿病合併症により世界中の患者の生命、日常生活に大きな支障をきたしており、医療経済的にも問題となっている。この状況を打開すべく世界中で治療を目指した研究が行われている。

1型糖尿病、2型糖尿病のいずれの型の糖尿病においても、 β 細胞のアポトーシスは糖尿病の病態進展の主要な機序であると考えられており、それを抑制することができれば糖尿病の進展抑制につながる可能性がある。新規糖尿病治療薬は続々と開発されているが、 β 細胞のアポトーシスを抑制し、糖尿病の進展抑制につながる有効な治療法は未だ確立されていない。

本研究は新たな糖尿病の治療戦略の開発につながる極めて有意義な研究である。日本における糖尿病の治療開発において、世界的な競争の中でも大きな役割を果たすと考えられ、さらに患者のQOLの維持・向上に大きく貢献できるものと考えられる。

本研究に関連する代表的な原書学術論文(1編)

Yuko Okano, Atsuro Takeshita, Taro Yasuma, Kota Nishihama, Masaaki Toda, Valeria Fridman D'Alessandro, Chisa Inoue, Corina N.D'Alessandro-Gabazza, Tetsu Kobayashi, Yutaka Yano, Esteban C. Gabazza

Cells. 2021 Aug 29;10(9):2237. doi: 10.3390/cells10092237. PMID: 34571886; PMCID: PMC8470378.

略歴

学歴

2011年 3月 島根大学医学部医学科卒業

職歴、研究歴

2011年4月-2012年3月 松江赤十字病院 初期研修

2012年4月-2013年3月 島根大学医学部附属病院 初期研修

2013年4月- 三重大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科

2019年4月- 三重大学大学院医学系研究科入学

2022年4月- 三重大学医学部附属病院 臨床研修・キャリア支援部 助教 現在に至る

専門分野

糖尿病・内分泌内科

医学博士、専門医資格など

日本糖尿病学会専門医 日本内分泌学会専門医 総合内科専門医