

## 流れ

# 膝島生物学と亜鉛生物学から生活習慣病制御を目指して

藤谷与士夫<sup>1</sup>

1 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学生体調節研究所分子糖代謝制御分野

## 文献情報

### 投稿履歴：

受付 令和元年11月25日  
修正 令和元年12月3日  
採択 令和元年12月5日

### 論文別刷請求先：

藤谷与士夫  
〒371-8512 群馬県前橋市昭和町3-39-15  
群馬大学生体調節研究所分子糖代謝制御分野  
電話：027-220-8855  
E-mail: fujitani@gunma-u.ac.jp



## はじめに

私は平成28年4月1日付けで群馬大学生体調節研究所に新たに設けられた教授職に着任致しました。大学院終了後から現在まで、一貫して基礎生物学の仕組みを明らかにしつつ、糖尿病の原因や治療法開発に迫りたいというスタイルで研究を続けております。本稿ではこれまでの私の変遷について、研究内容も交えながら紹介させていただきます。

## これまでの流れ①—留学まで

私は平成3年の大阪大学医学部の卒業です。学部生時代に大学の基礎配属カリキュラムで免疫学の浜岡利之教授の研究室に半年間出入りしたことがきっかけで基礎研究に興味を持つようになりました。卒業後は基礎医学者になるか、臨床に進もうか迷った末に、当時の阪大病院の中では内科の多くの領域をトレーニングできる第一内科で一年間の研修を行ないました。その後、IL-6を世界に先駆けて発見された平野俊夫教授（後に大阪大学総長）の教室の大学院生となり、寝食を忘れて4年間の研究生活に取り組みました。そこでIL-6のシグナル伝達因子であるStat3クローニングのレースに敗れた私は、2報の論文は出せたものの、このまま基礎生物学の道に進んでも勝てるのか？ 医学部のメリットを活かして何か病気に関係のあることをやろうと考え、第一内科の糖尿病・膵臓研究室に戻ることに

ます。当時、膵臓の発生に関わる転写因子がいくつか報告されていましたが、Pax4およびPax6という膵発生に重要な転写因子のmutationがヒトにおいて耐糖能異常の原因になることを報告することが出来ました。<sup>1-3</sup> 転写因子Stat3の研究に関わった経験と臨床教室に居た利点が活かされたと思います。当時の研究では、もっぱら細胞を用いた研究を行なっていたので、動物胚を用いて、本格的に膵発生の研究をしたい気持ちが日に日に強くなり、笹井芳樹先生の御紹介でバンダービルト大学のChristopher V. Wright博士の下で5年余りの留学生活を送ることになりました。

## これまでの流れ②—留学以降

留学中に発生生物学の研究で一定の成果を収めた私は、2006年当時順天堂大学の代謝内分泌内科学の教授であられた河盛隆造先生のお誘いで、当教室の講師として着任しました。臨床と基礎研究の両方を限られた時間にこなす必要があり、大忙しの毎日でしたが、共同研究者にも恵まれ、オートファジー<sup>4</sup>や亜鉛生物学<sup>5</sup>といった、新たな魅力的なトピックにも出会い、多くの仕事をまとめることが出来たことはラッキーでした。この間、多くの患者さんを診る機会にも恵まれ、糖尿病専門医も取得することが出来ました。順天堂大学に着任当時、ゲノムワイド相関解析が流行りで、2型糖尿病のリスクに関係する遺伝子として、亜鉛

トランスポーターのひとつである ZnT8 をコードする *SLC30A8* が報告されました。生体で最も高濃度の亜鉛が含まれているのは膵β細胞のインスリン分泌顆粒と言われており、この顆粒の中に亜鉛を送り込むのが ZnT8 の役割です。ZnT8 を膵β細胞で欠損したマウスを作製して検討したところ、インスリンの結晶化が消失することが分かりました。欠損マウスでは、末梢血インスリン濃度の低下を伴う耐糖能の低下が認められましたが、単離膵島からのインスリン分泌はむしろ亢進していました。詳細な検討により、インスリンと同時に放出された亜鉛には、肝臓においてインスリンの分解を抑制する機能があることが分かりました。<sup>5</sup>

### これまでの流れ③と今後—群馬大学着任後

縁あって、2016年の春に群馬大学生体調節研究所に職を得た私は、順天堂で見つけた研究の萌芽をまず完成させようと考えました。幸い、順天堂大学時代に ZIP13 という亜鉛トランスポーターが白色脂肪細胞の褐色化を制御することを見出していた福中彩子さんを助教として迎えることが出来ました。ZIP13 は脂肪細胞や皮膚の線維芽細胞、筋芽細胞や骨芽細胞などの中胚葉系の多くの細胞のゴルジ装置の膜上に発現しており、その機能喪失型変異はヒトでエーラス・ダンロス症候群という稀少疾患のひとつの原因になることが報告されています。ZIP13 欠損マウスは、白色脂肪細胞がひとりでの褐色化することにより、エネルギー消費が亢進し、高脂肪食を与えても太りにくい性質を示しました。研究所の先生方との共同研究も後押しとなり、2017年にこの発見を論文として報告することが出来ました。<sup>6</sup> 現在は、福中助教を中心に、なぜ、ZIP13 の機能消失が脂肪細胞の褐色化につながるのかの分子機構の理解を初めとして、いくつかの代謝内分泌学における亜鉛シグナルに関する重要課題に取り組んでいます。一方の、膵島研究も新たな方向の研究が進んでいます。膵島の内分泌細胞の数パーセントを占める PP 細胞という稀少細胞を characterize したところ、この細胞はβ細胞と共通の前駆細胞から分化することが明らかになってきました。さらに、β細胞には PP 細胞とは関係なく分化してくる population と PP 細胞と共通の前駆細胞から分化して来る population の、由来の異なる 2 種類のβ細胞が存在することが明らかとなり、生体は何故このような 2 種類の細胞を用意したのか、

これらのβ細胞機能の違いを明らかにしようと取り組んでいます。また、PP 細胞は 2 つのリプログラミング因子を用いることにより、β細胞へと転換させることが可能であることもわかっており、再生医学的にも興味深い細胞と考えております。以上の亜鉛と膵島に関する新知見が今後、病気の理解や予防にもつながっていくのではと期待しつつ研究を続けています。

### おわりに

昨今、physician scientist が減少の一途を辿っており、日本の研究力低下につながるものが危惧されています。しかしながら、現在も基礎研究に興味を持つ医師が一定の割合でいらっしやるはずであり、参考になればと思い自分の経歴につき書かせていただきました。世界における糖尿病と肥満症の人口は、先進国、発展途上国のいかに拘わらず、現在も増え続けており、その原因の究明と対策は急務であります。今後も群馬大学の関連研究室と協力・連携しながら、生活習慣病の発症と進展予防にむけた基礎研究を推進してゆきたいと考えています。

### 引用文献

1. Fujitani Y, Kajimoto Y, Yasuda T, et al. Identification of a portable repression domain and an E1A-responsive activation domain in Pax4: a possible role of Pax4 as a transcriptional repressor in the pancreas. *Mol Cell Biol* 1999; 19: 8281-8291.
2. Shimajiri Y, Sanke T, Furuta H, et al. A missense mutation of Pax4 gene (R121W) is associated with type 2 diabetes in Japanese. *Diabetes* 2001; 50: 2864-2869.
3. Yasuda T, Kajimoto Y, Fujitani Y, et al. PAX6 mutation as a genetic factor common to aniridia and glucose intolerance. *Diabetes* 2002; 51: 224-230.
4. Ebato C, Uchida T, Arakawa M, et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet. *Cell Metab* 2008; 8: 325-332.
5. Tamaki M, Fujitani Y, Hara A, et al. The diabetes-susceptible gene *SLC30A8/ZnT8* regulates hepatic insulin clearance. *J Clin Invest* 2013; 123: 4513-4524.
6. Fukunaka A, Fukada T, Bhin J, et al. Zinc transporter ZIP13 suppresses beige adipocyte biogenesis and energy expenditure by regulating C/EBP-β expression. *PLoS Genet* 2017; 13: e1006950.