

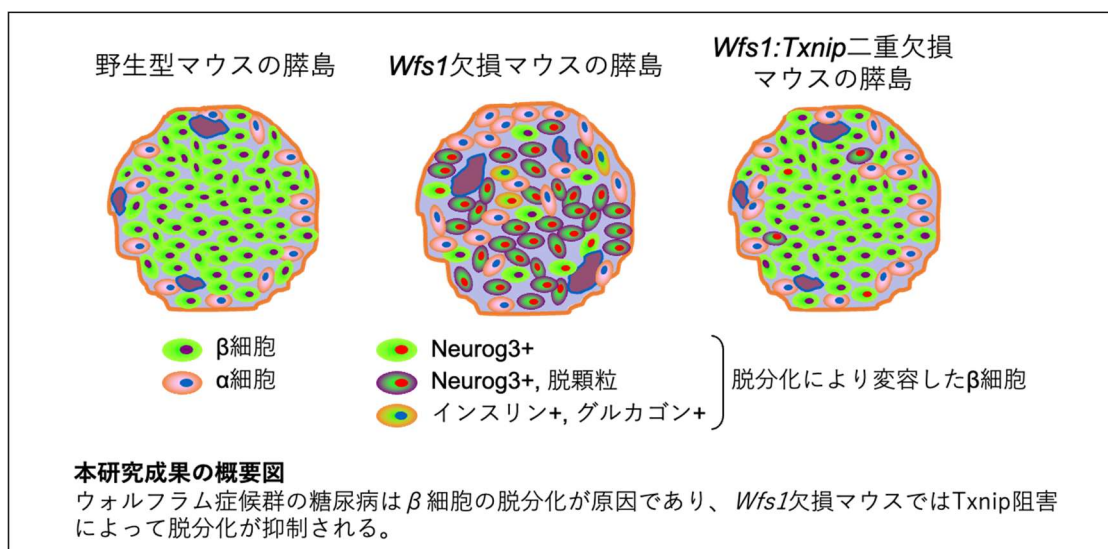
遺伝性難病ウォルフラム症候群における糖尿病の発症機構と 治療標的候補分子を解明

【発表のポイント】

1. 遺伝性難病ウォルフラム症候群におけるインスリン依存性糖尿病の原因が、膵β細胞脱分化^{注1}によるインスリン産生喪失であることを解明しました。
2. 疾患モデル *Wfs1*^{注2}欠損マウスにおいて、β細胞脱分化と高血糖の進行を *Txnip*^{注3}の遺伝的抑制により阻止できることを解明しました。
3. ウォルフラム症候群において、β細胞脱分化の制御が糖尿病の発症予防や進行を遅らせる有望な治療戦略であることが明らかになりました。

【研究概要】

山口大学大学院医学系研究科の椎木幾久子研究員、田部勝也准教授らの研究グループは、遺伝性難病ウォルフラム症候群におけるインスリン依存性糖尿病の原因を解明し、疾患モデル動物において糖尿病の発症を予防することに成功しました。本疾患は血糖値をコントロールするホルモンであるインスリンを分泌する膵臓のβ細胞が進行性に減少することでインスリン依存型糖尿病を若年発症します。今回、患者膵組織およびモデルマウスの解析により、β細胞が成熟性とインスリン産生能を失い、前駆細胞や幹細胞マーカーを発現する細胞に変化していく、すなわち脱分化していくことを突き止めました。さらに、*Wfs1*欠損マウスのβ細胞では、小胞体ストレスの亢進とともにストレス応答分子 *Txnip* の発現増強が観察され、*Txnip* を阻害することでβ細胞脱分化および糖尿病の進展を抑制することを明らかにしました（下図）。本研究によって、β細胞脱分化をターゲットとした新たな治療法開発への研究展開が期待されます。本研究成果は、2025年2月19日付で米国科学振興協会より発行されている *Science Translational Medicine* 誌に掲載されました。



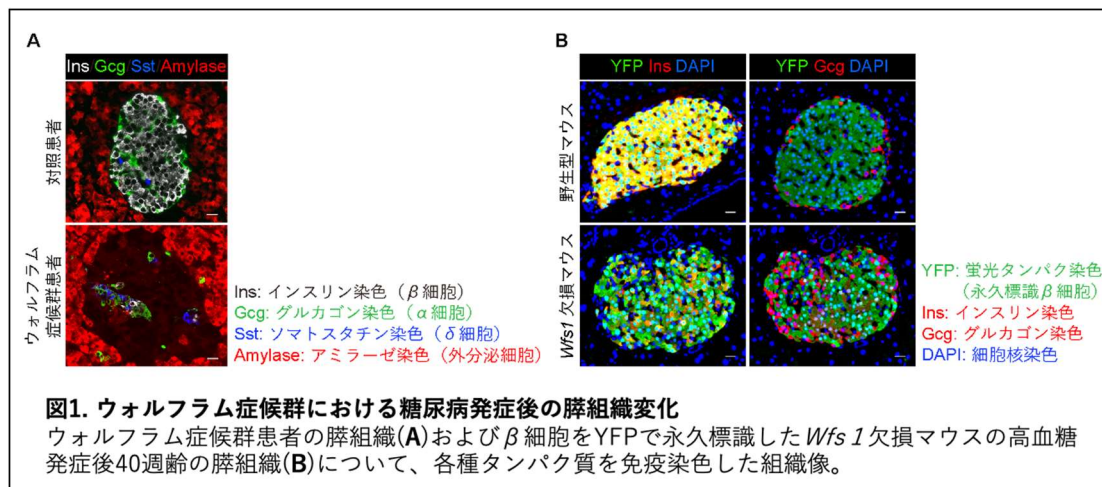
【研究の背景】

ウォルフラム（Wolfram）症候群は若年発症のインスリン依存性糖尿病と視神経萎縮による視力障害を主な症状とし、尿崩症、難聴、多彩な精神・神経症状を合併する遺伝性神経内分泌変性疾患です。この病気は *WFS1* 遺伝子変異により発症し、遺伝子がコードするタンパク質は、細胞内器官の一つである小胞体の膜上に存在します。*WFS1* 遺伝子変異による小胞体ストレス^{注4}亢進と病気との関連が想定されていますが、発病に至る組織変性メカニズムは不明であり、有効な予防法と治療法も確立されていません。ウォルフラム症候群では、様々な臓器に異常が見られますが、一般にインスリン依存性糖尿病が初発徴候となることから、インスリンを産生分泌する膵β細胞への影響を理解することが重要と考えられます。

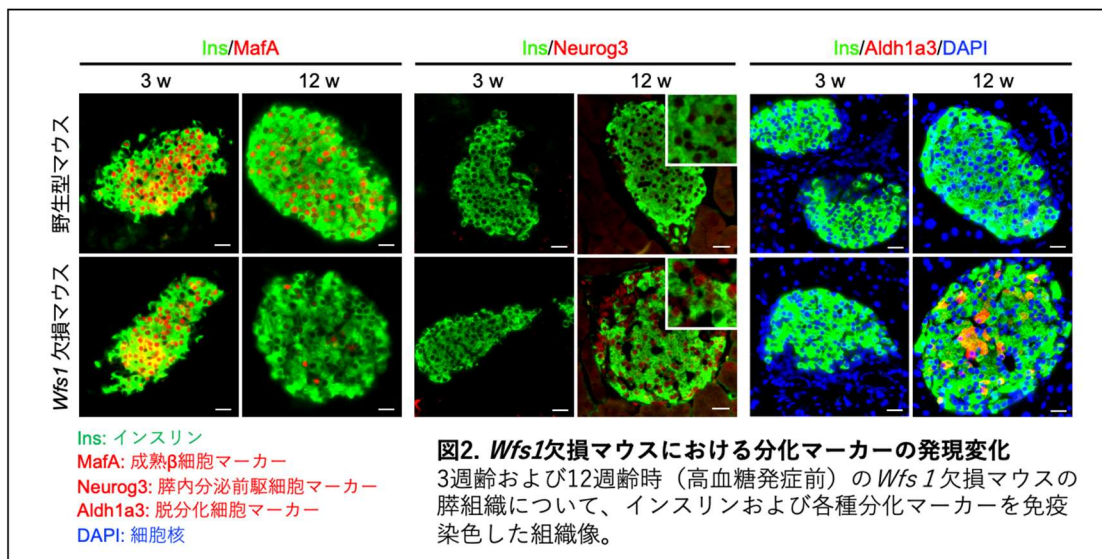
【研究内容】

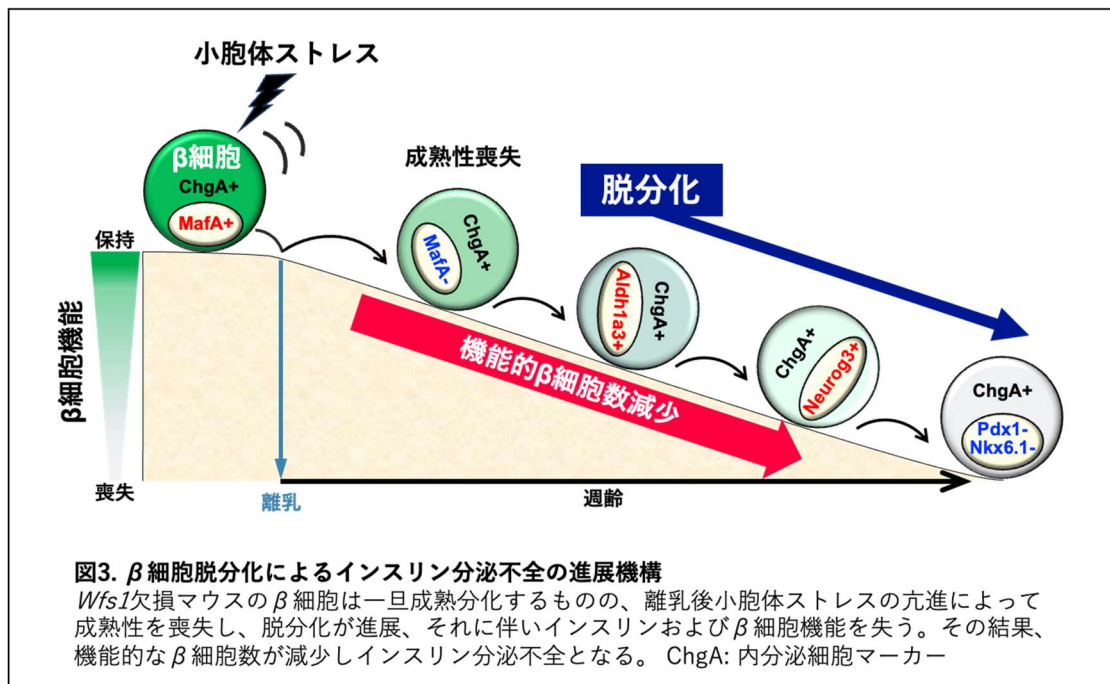
膵臓では膵島と呼ばれる内分泌細胞で構成される小組織が散在しており、膵島に局在するβ細胞とα細胞がそれぞれインスリンとグルカゴンを産生します。ウォルフラム症候群では小胞体ストレスによるβ細胞死（アポトーシス）が原因となりインスリン依存性糖尿病を発症すると考えられてきました。我々はまず、β細胞とともに膵島への影響を明らかにするためにウォルフラム症候群患者の剖検膵を解析しました。驚いたことに、罹患膵島ではβ細胞を含めホルモン産生細胞の著しい減少とアミラーゼを発現する外分泌様細胞の出現が観察されました（図 1A）。疾患膵で観察される膵島内の細胞可塑性^{注5}とβ細胞減少の関連を明らかにするため、疾患モデル *Wfs1* 欠損マウスにおいてβ細胞を蛍光タンパク質 yellow fluorescence protein (YFP)で永久標識し運命追跡を行いました。高血糖を呈する *Wfs1* 欠損マウスでは YFP 標識細胞が野生型マウスと同等数維持されているものの、約 40%がインスリンを消失しており、一部ではα細胞で産生されるグルカゴンの発現が観察されました（図 1B）。このように、ウォ

ルフラム症候群ではβ細胞減少と膵島における細胞可塑性の関連が示唆されました。



Wfs1 欠損マウスのβ細胞では、インスリンと成熟分化維持に必須の転写因子 MafA の発現が離乳期では野生型と同等に維持されますが、離乳後に減少します。さらに、膵内分泌前駆細胞を特徴付ける Neurogenin3 (Neurog3) や幹細胞に発現する Aldh1a3 が *Wfs1* 欠損マウスで出現しました (図2)。すなわち *Wfs1* を欠損したβ細胞は離乳後に成熟性を喪失し、未成熟な状態に“脱分化”することが明らかになりました。*Wfs1* 欠損マウスでは脱分化によりインスリン産生・分泌能を保持する機能的なβ細胞が減少し糖尿病を発症すると考えられます (図3)。





Wfs1 欠損マウスの膵島 (β 細胞) では小胞体ストレス亢進を生じ、脱分化との関連が想定されます。我々は、*Wfs1* 欠損マウスの β 細胞に高発現するストレス応答分子の Thioredoxin-interacting protein (Txnip) に着目しました。 β 細胞における過剰な Txnip と脱分化の関連を調べるために *Wfs1* 欠損マウスで *Txnip* 遺伝子を欠損させた *Wfs1:Txnip* 二重欠損マウスを作成しました。このマウスでは、 β 細胞脱分化が抑制されており、グルコース応答性インスリン分泌が回復しました。重要なことに、*Wfs1* 欠損マウスで観察される高血糖の進行を Txnip の欠損により長期にわたり予防できることが証明されました (図4)。これらの実験的証拠より、Txnip の抑制がウォルフラム症候群に対する有望な治療戦略である可能性が示されました。

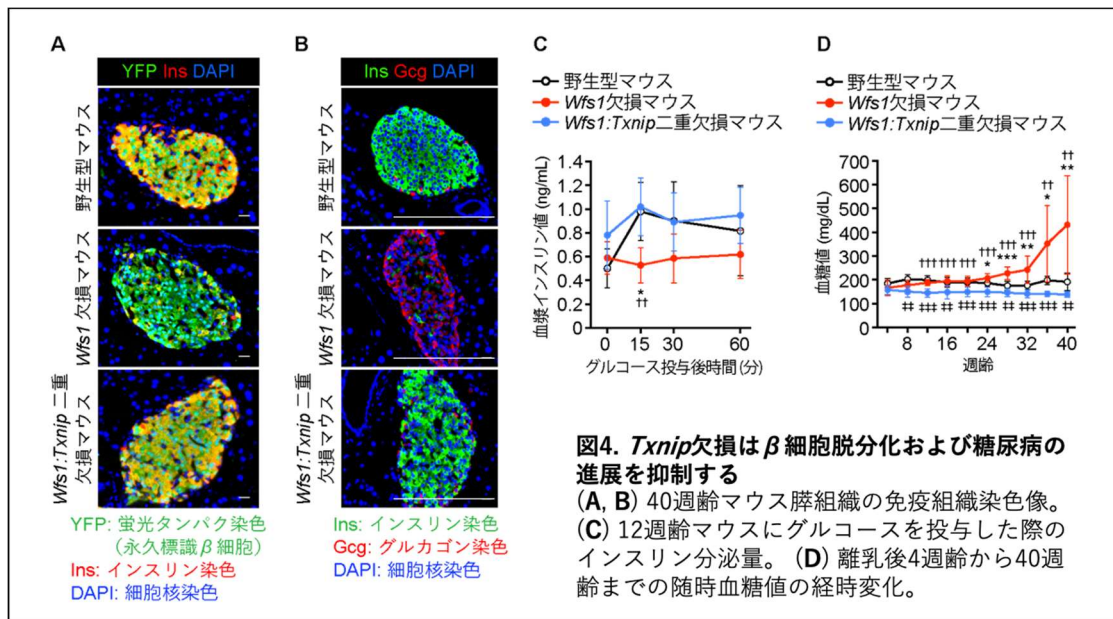


図4. *Txnip*欠損はβ細胞脱分化および糖尿病の進展を抑制する

【今後の展開】

本研究成果により、β細胞の脱分化を制御することがウォルフラム症候群における糖尿病の発症予防や進行を遅らせる治療として有用であることが明らかになりました。脱分化の制御因子として見出した *Txnip* をターゲットとした新たな創薬展開が期待されます (図 5)。また、脱分化したβ細胞の再分化を目指した新たな再生治療につながる可能性を秘めています。

ウォルフラム症候群では様々な臓器・細胞に障害を来しますが、特に神経細胞と内分泌細胞は生物学的共通性が高く、β細胞における知見は、本疾患においても一つの重要な治療課題である神経変性の治療法の開発を促進する可能性があります。

また、ウォルフラム症候群は特異な遺伝性難病ですが、β細胞の病態における一般の糖尿病との共通性が想定されています。そのため、2型糖尿病のβ細胞不全に対する治療法開発にも本研究成果の活用が期待できます。

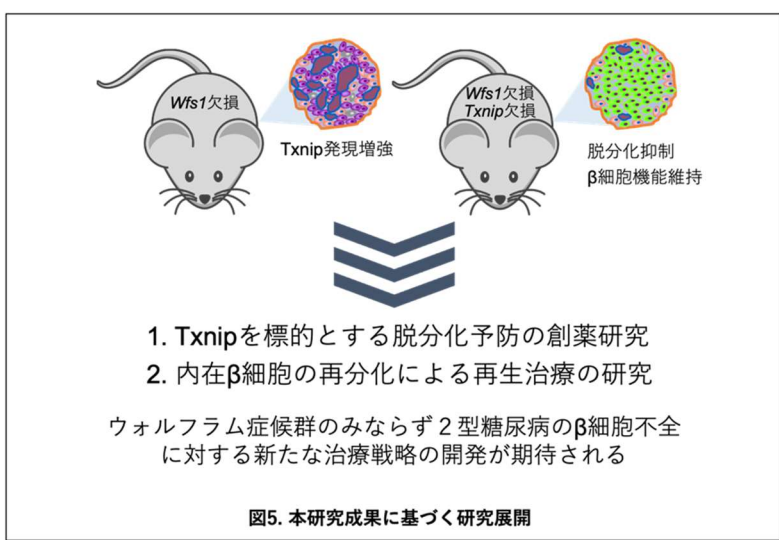


図5. 本研究成果に基づく研究展開

【用語解説】

注 1. 脱分化

分化した細胞が未分化な状態に戻り、機能を失う過程を指す。

注 2. *WFS1* (Wolfram Syndrome 1) 遺伝子(ヒト)、*Wfs1*(マウス)

ウォルフラム症候群の原因遺伝子。疾患発症に関連し種々の *WFS1* 遺伝子変異が報告されている。*Wfs1* 欠損マウスはインスリン分泌が進行性に低下し高血糖を呈する。

注 3. Txnip (Thioredoxin-interacting protein)

細胞のストレス応答経路の制御因子であり、絶食応答、糖脂質代謝調節、癌抑制、免疫炎症制御など多彩な機能を持つ。

注 4. 小胞体ストレス

タンパク質は細胞内に存在する器官「小胞体」で合成される。合成が正常に行われず、タンパク質の不良品(変性タンパク質)が蓄積することによって引き起こされる現象を「小胞体ストレス」と呼ぶ。小胞体ストレスが長期間続くと、細胞死や病気の原因となる。神経変性疾患や糖尿病のみならず、動脈硬化・炎症性腸疾患・がん・骨代謝などに関連する。

注 5. 細胞可塑性

分化した細胞が別の細胞種に変化する「分化転換」や、細胞の分化に逆行する「脱分化」などの細胞挙動を示す。

【論文情報】

タイトル: β cell dedifferentiation, the underlying mechanism of diabetes in Wolfram syndrome

著者: Kikuko Amo-Shiinoki, Katsuya Tanabe, Wataru Nishimura, Masayuki Hatanaka, Manabu Kondo, Syota Kagawa, Meng Zou, Shuntaro Morikawa, Yoshihiko Sato, Mitsuhiisa Komatsu, Hiroki Mizukami, Naoki Nishida, Shun-Ichiro Asahara, Hiroshi Masutani, Yukio Tanizawa.

掲載誌: Science Translational Medicine 誌 17 巻 786 号 (American Association for the Advancement of Science)

DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adp2332>

公開日: 2025 年 2 月 19 日

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会科学研究費（課題番号: 15K21198, 16K09752, 19K07506, 19H03710, 20K08887, 23K08011）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）再生医療実現拠点ネットワークプログラム（課題番号: 19bm0804011h0003）、万有科学振興財団研究助成、MSD 生命科学財団研究助成、日本糖尿病学会若手研究助成、日本糖尿病協会若手研究助成、日本応用酵素協会 Front Runner of Future Diabetes Research に関する研究助成による支援を受けて実施されました。

【お問い合わせ先】

<研究に関すること>

山口大学大学院 医学系研究科 医学専攻 病態制御内科学講座
准教授 田部 勝也

電話番号：0836-22-2251

Eメール：ktanabe@yamaguchi-u.ac.jp

<報道に関すること>

山口大学医学部総務課広報・国際係

電話番号：0836-22-2009

Eメール：me268@yamaguchi-u.ac.jp