

β細胞ストレスを調節するサイトカインの 治療的調節により血糖コントロールは改善する

Glycemic control in diabetes is restored by therapeutic manipulation of cytokines that regulate beta cell stress.

Hasnain SZ, et al: *Nat Med* 2014; 20: 1417-26.

岐阜大学大学院医学系研究科 内分泌代謝病態学

丹羽 啓之 飯塚 勝美 武田 純

Hiroyuki Niwa

Katsumi Iizuka

Jun Takeda

背景

2型糖尿病における膵β細胞機能の異常は酸化ストレスや小胞体(ER)ストレスによるインスリンの生合成や分泌の障害を特徴とする。酸化ストレスおよびERストレスを惹起する原因として、高血糖、遊離脂肪酸および炎症性サイトカインが知られている。しかし、酸化ストレスやERストレスがどのように病態に関与するかは明らかにされておらず、よい治療標的は特定されていない。これまでに、いくつかの炎症性サイトカインがERストレスや酸化ストレスを引き起こすこと、IL-1βの作用を抑制することが糖尿病治療のうえで、ある程度有効であることが報告されていた。そこで著者らは糖尿病状態の膵島で酸化ストレス・ERストレスに影響を与える炎症性サイトカインに注目し、炎症性サイトカインの調節により膵β細胞機能と血糖コントロールが改善するかについて検討した。

結果

1. ERストレスを惹起するサイトカイン(IL-23, IL-24, IL-33)と抑制するサイトカイン(IL-22)の同定

マウス膵β細胞株MIN6N8では、IL-1β, IL-23, IL-24, IL-33はERストレスを促進し、IL-22は各種の炎症性サイトカイン、ツニカマイシン、パルミチン酸で生じるERストレスや酸化ストレスを抑制した。次に、正常マウス膵島にERストレス誘発物質(ツニカマイシン、タプシガルギン、IL-1β, IL-23, IL-24)を作用させたところ、グルコース、GLP-1、グルコース+GLP-1刺激によるインスリン

分泌は抑制された。一方、上述したERストレス惹起物質とIL-22で同時に処理した場合、ERストレスは減弱し、グルコースおよびグルコース+GLP-1刺激によるインスリン分泌は改善した。逆にIL-22受容体抗体で正常膵島を処理すると、ERストレスの増加、抗酸化ストレス遺伝子の発現低下、酸化ストレス遺伝子の発現増加が見られた。高脂肪食負荷したマウスでもIL-22による病態の改善が見られた。以上から、外因性および内因性IL-22は、膵β細胞株および膵島の酸化ストレスやERストレスを抑制することが明らかとなった。

2. 肥満モデルマウスにおけるIL-22の 糖尿病治療効果

高脂肪食負荷マウスやdb/dbマウスではIL-22, IL-23, IL-24, IL-33の発現増加がみられた。そこで、通常食と高脂肪食を摂取したマウスに3週間、IL-22, 抗IL-24抗体, 抗IL-23抗体を投与して糖負荷試験を行った結果、いずれにおいても、耐糖能および高インスリン血症は改善し、プロインスリン/インスリン比が低下し、ERストレスも減弱した(図1)。改善度は、抗IL-23抗体, 抗IL-24抗体と比べてIL-22投与による効果が最も強力であり、IL-22においては体重減少効果も認められた。

さらに、高脂肪食を負荷したマウスに対し、長期間かつ高濃度のIL-22を投与した結果、体重減少効果、耐糖能、およびインスリン感受性の改善、プロインスリン/インスリン比の低下などがみられた。また、高脂肪食負荷マウスの膵島では、抗酸化ストレス遺伝子および酸化ストレス遺伝子の発現増加がみられるが、IL-22投与群の膵島では抗酸化ストレス遺伝子の発現はさらに増加し、逆に酸化