

1. 報告者氏名 宇都宮朱里
2. 所属施設名 (留学時) 広島大学大学院医歯薬学保健学研究院大学院生、
兼 広島大学病院小児科クリニカルスタッフ
(現 在) 広島大学病院小児科医科診療医
3. 留学先の国及び地名 アメリカ合衆国、ロサンゼルス
4. 留学先の施設及び所属(部門)の名称
University of California, Los Angeles
Department of Pediatrics, Division of Pediatric
Endocrinology
5. 指導者名(指導教官名) Dr.Kuk-Wha Lee M.D, PhD
6. 留学期間 2014 年 8 月～ 2015 年 7 月 (12 か月)
7. 留学の趣旨・目的
 - ・海外施設で行われている小児内分泌分野の臨床および研究内容を学ぶ。
 - ・ミトコンドリア由来ペプチド Humanin の細胞内機能解析を行う。
 - ・海外小児内分泌診療・研究施設においての交流を行う。
8. 研究課題とその成果
「ミトコンドリア由来ペプチド・Humanin の膵 β 細胞内機能解析」
9. 研究成果
国際学会発表
 - ・ Akari Utsunomiya, VladislavaPaharkova, Joe Capri, Julian Whitellegge, Sangeeta Dhawan, and Kuk-Wha Lee.
「Glycemia regulates mitochondrial-derived Rat Humanin (rHN) and rHN associates with insulin and modulates insulin secretion in INS-1 cells」
ENDO (Endocrine Society)meeting 2014,San Diego, poster presentation
10. 研究内容・成果の要点
Humanin (以下 HN) は、2003 年 Nishimoto らによりアルツハイマー病における神経細胞のアポトーシス抑制効果を持つことが報告された初めてのミトコンドリア由来ペプチドである。

24 アミノ酸から構成されており、ミトコンドリア DNA 上の 16S ribosomal RNA 部位にコードされており、体内では脳・精巣・前立腺・脳脊髄液中や血清中に存在している。これまでに HN がアポトーシスに關与する BAX タンパクの反作用性リガンド分子であり、神経細胞でのアポトーシス抑制作用、内分泌細胞での抗炎症作用に基づく代謝保護作用、心血管細胞の抗動脈硬化作用を発揮することが明らかとなり、HN は将来的なこれらの種々の疾患における治療標的分子としても期待されている。2009 年、留学先研究室の Hoang らは非肥満糖尿病マウスにおいて HN が糖尿病発症の抑制かつ改善効果を認め、1 型糖尿病マウスでの膵ラ氏島の炎症抑制、 β 細胞の抗アポトーシス作用を報告した。

今回その研究成果を踏まえて、HN が膵 β 細胞のインスリン分泌機能に關わる分子であるかに関して機能解析を *in vitro* で行った。

ラット INS-1 細胞 lysate を抗 Rattin 抗体 (Rat HN 抗体) でイムノブロットさせて出現したバンドをサンプルとして MS/MS 解析をおこない、その binding partner の一つとしてインスリン分子が同定された。免疫沈降法でも、抗 Rattin 抗体で沈降抽出したサンプルを抗インスリン抗体でブロッティングさせインスリンであることを確定した。次に細胞培養液中のブドウ糖濃度を上昇させ、Rattin の発現をウエスタンブロッティングで解析したところ、時間依存性の発現増加を認めた。また SiRNA 法を用いて HN をノックダウンさせたところ、培養細胞上清中での糖負荷インスリン濃度は有意に減少した。さらに免疫染色法においても、細胞内のインスリン分子と HN とは局在が同一であることを示した。

以上のことから、ラットインスリン産生細胞 (INS-1 細胞) において HN はインスリン分子と協同して分泌に機能していることが示された。

現在、上記内容をふまえた論文の投稿予定である。

11. まとめ (感想及びコメント)

今回、UCLA 小児内分泌部門に研究員として参加する貴重な機会を得ました。この 1 年で経験し、出会うことができた全てのことが自分自身の大きな財産となったと感じております。国を超えて、同じ臨床・研究分野を共にする方々と過ごした時間により、さらに自身の診療・研究分野に対する意欲が高まったように思います。特に、留学先でご指導いただいた Dr.Kuk-Wha Lee は、女性医師として家庭と仕事の両立を行いながらキャリアアップを図られている先生であり、私どもの研究参加にも大きな理解を示していただきました。またその温かくも明確なリーダーシップにより充実した研究生生活を過ごすことができ、このような自らのロールモデルとなる先生と出会うことができたことに大変感謝しております。

最後になりましたが、このような留学の機会に貴重なご支援をいただきました成長科学協会様、また関係されるすべての先生方に心より御礼申し上げます。この留学で得た経験を生かして、今後も診療・研究分野においての貢献ができますよう研鑽をつんでまいりたいと考えております。