

2018年1月25日

東北大学大学院医学系研究科

## におい物質で高血糖を改善

### - 新しい糖尿病治療薬の開発へ -

#### 【研究のポイント】

- 鼻の神経でにおいを感じるために必要なタンパク質（嗅覚受容体）が、膵臓でインスリンを分泌する細胞（ $\beta$ 細胞）にも存在していることを発見した。
- におい物質の一つであるオクタン酸をマウスに経口で投与すると、インスリンの分泌が促進され、高血糖が改善した。
- このマウスの嗅覚受容体に相当する嗅覚受容体がヒトの膵臓 $\beta$ 細胞にも発現していることも確認され、この嗅覚受容体に作用する物質が、糖尿病の新しい治療薬となる可能性がある。

#### 【研究概要】

東北大学大学院 医学系研究科 糖尿病代謝内科学分野の山田 哲也（やまだ てつや）准教授、宗像 佑一郎（むなかた ゆういちろう）医員、片桐 秀樹（かたぎり ひでき）教授らのグループは、同 医工学研究科 病態ナノシステム医工学分野の神崎 展（かんざき まこと）准教授、大阪大学大学院医学系研究科 幹細胞制御学分野の宮崎 純一（みやざき じゅんいち）教授らとの共同研究により、鼻の嗅覚神経で「におい」を感知することに役立っている「嗅覚受容体」が、ヒトやマウスなどで、膵臓のインスリン分泌細胞（ $\beta$ 細胞）にも存在していることを発見しました。さらに、オクタン酸というにおい物質が、この膵臓 $\beta$ 細胞にある嗅覚受容体の一つ（Olf15）によって感知されると、血糖値が高いときにだけインスリン分泌が促進し、血糖値が改善することを明らかにしました（図1）。本研究によって、低血糖を起こさずに血糖値を下げる新しい糖尿病治療薬の開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2018年1月24日午前10時（英国時間、日本時間1月24日午後7時）国際科学誌 Scientific Reports 誌（電子版）に掲載されました。本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）や文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

## 【研究内容】

においを感じるためのタンパク質である嗅覚受容体は、鼻の神経に存在し空気中のにおい物質を感知する働きを担っています。今回、我々は、血糖値を低下させるホルモンであるインスリンを分泌する膵臓の $\beta$ 細胞に、複数の嗅覚受容体が発現していることを世界で初めて発見しました。その内の一つ、嗅覚受容体 15 (Olf15) に着目し研究を進めたところ、この受容体におい物質であるオクタン酸と呼ばれる脂肪酸が作用すると、インスリンの分泌が促進されることが明らかとなりました。さらに、このインスリン分泌の促進は、血糖値が高くなっている時のみに生じることが、マウスなどを用いた研究でわかりました (図 2、図 3)。

今回の発見によって、インスリン分泌を促進する新しい仕組みが明らかになりました (図 4)。糖尿病は、様々な原因で血糖値が上昇する疾患ですが、日本人を含むアジア民族では、特にインスリン分泌の低下が原因として重要であることが明らかになっています。したがって、今回、発見された膵臓 $\beta$ 細胞の嗅覚受容体の活性化によるインスリン分泌の促進は、我が国における糖尿病治療のニーズに合致したものと考えられます。さらに、この仕組みは血糖値が低い時にはインスリン分泌を促進しないことから、低血糖をおこさずに血糖値を改善する糖尿病治療薬の開発につながることを期待されます。



図 1. マウスの実験において、におい物質の経口での投与で血糖値が改善された。

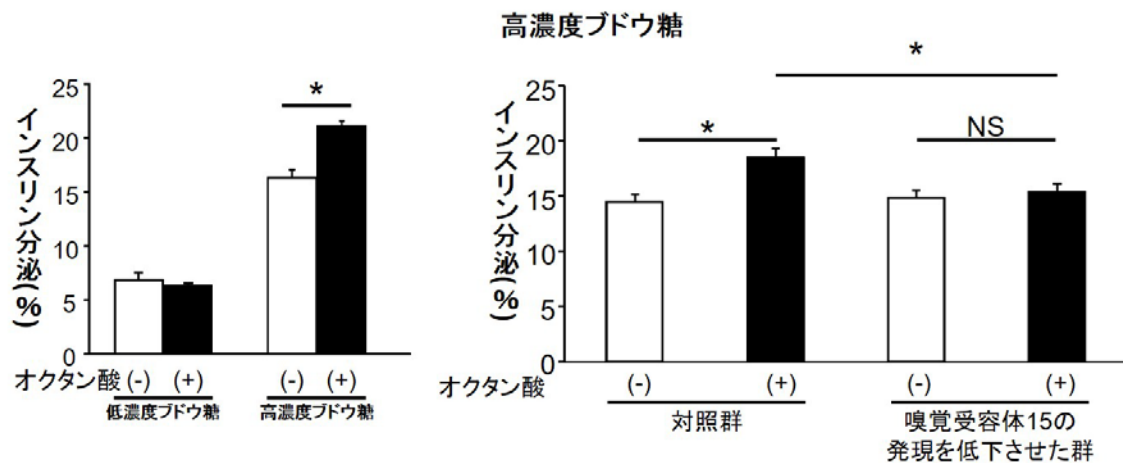


図2. 膵臓β細胞はブドウ糖濃度が高い培養条件(=高濃度ブドウ糖)でのみ、オクタタン酸によりインスリン分泌を増強する(左のグラフ)。また、嗅覚受容体15(Olf15)の発現を低下させるとその効果は認められなくなった(右のグラフ)。

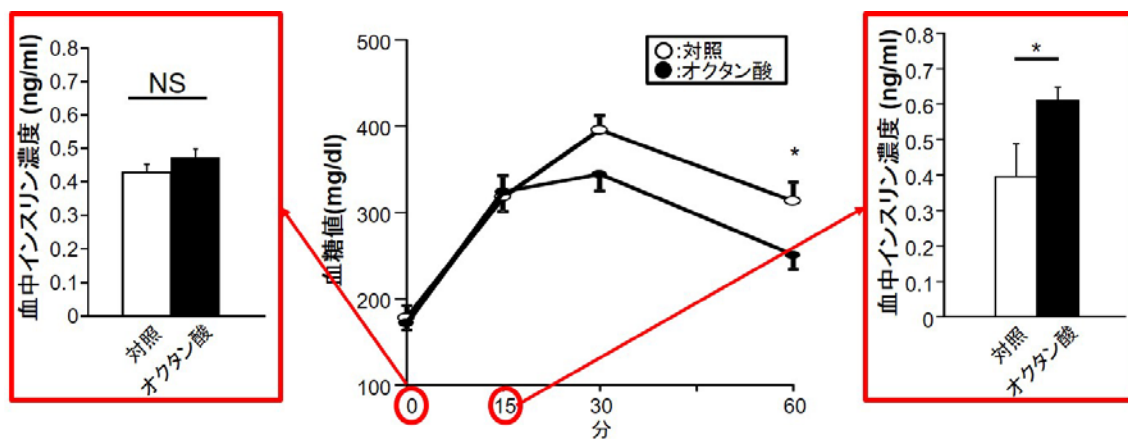


図3. オクタタン酸をマウスに経口投与した後にブドウ糖を投与すると、血糖値が上昇したときだけ血中インスリン濃度が高まり(両側の赤枠)、血糖値が改善する(中央のグラフ)。

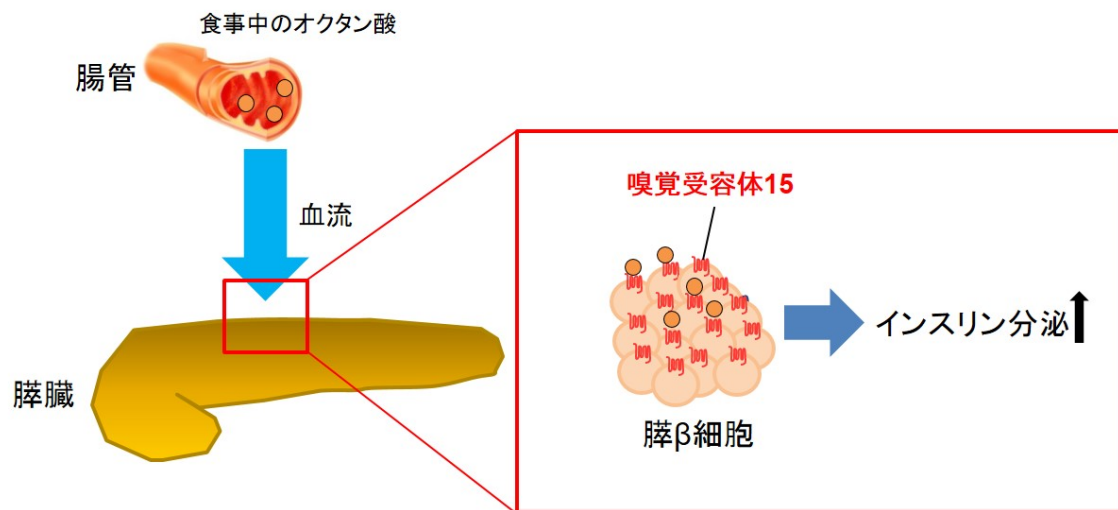


図 4. オクタン酸が嗅覚受容体を介してインスリン分泌を増やす仕組み

#### 【論文題目】

Olfactory receptors are expressed in pancreatic  $\beta$ -cells and promote glucose-stimulated insulin secretion

Yuichiro Munakata, Tetsuya Yamada, Junta Imai, Kei Takahashi, Sohei Tsukita, Yuta Shirai, Shinjiro Kodama, Yoichiro Asai, Takashi Sugisawa, Yumiko Chiba, Keizo Kaneko, Kenji Uno, Shojiro Sawada, Hiroyasu Hatakeyama, Makoto Kanzaki, Jun-ichi Miyazaki, Yoshitomo Oka and Hideki Katagiri

「嗅覚受容体は膵 $\beta$ 細胞に発現しグルコース応答性インスリン分泌を促進する」  
 宗像佑一郎, 山田哲也(責任著者), 今井淳太, 高橋圭, 突田壮平, 白井勇太,  
 児玉慎二郎, 浅井洋一郎, 相澤貴志, 千葉弓子, 金子慶三, 宇野健司, 澤田  
 正二郎, 畠山裕康, 神崎展, 宮崎純一, 岡芳知, 片桐秀樹  
 掲載誌 : Scientific Reports

#### 【お問い合わせ先】

##### (研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科  
 糖尿病代謝内科学分野  
 准教授 山田 哲也 (やまだ てつや)  
 電話番号 : 022-717-7611  
 Eメール : yamatetsu-tyk@umin.ac.jp

##### (取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
 講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)  
 電話番号 : 022-717-7891  
 FAX 番号 : 022-717-8187  
 Eメール : pr-office@med.tohoku.ac.jp