



2025年7月28日

報道関係者 各位

## 糖尿病に関わるグルカゴンの新たな制御メカニズムを発見 ～膵α細胞を活用した治療法への手がかり～

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）の、白川純教授、都野貴寛助教らの研究グループは、横浜市立大学、国立国際医療研究センター研究所、アルバータ大学（カナダ）、徳島大学等との共同研究で、糖尿病の発症や進行に深く関わるホルモン「グルカゴン」を作り出す膵α（アルファ）細胞において、グルカゴンの分泌を抑える新しい仕組みや、膵α細胞が未熟な状態に変化する「脱分化」という現象を引き起こし、最終的にはインスリンを作り出す膵β（ベータ）細胞へと性質が変わる分化転換（細胞運命の変換）の新しい仕組みを発見しました。

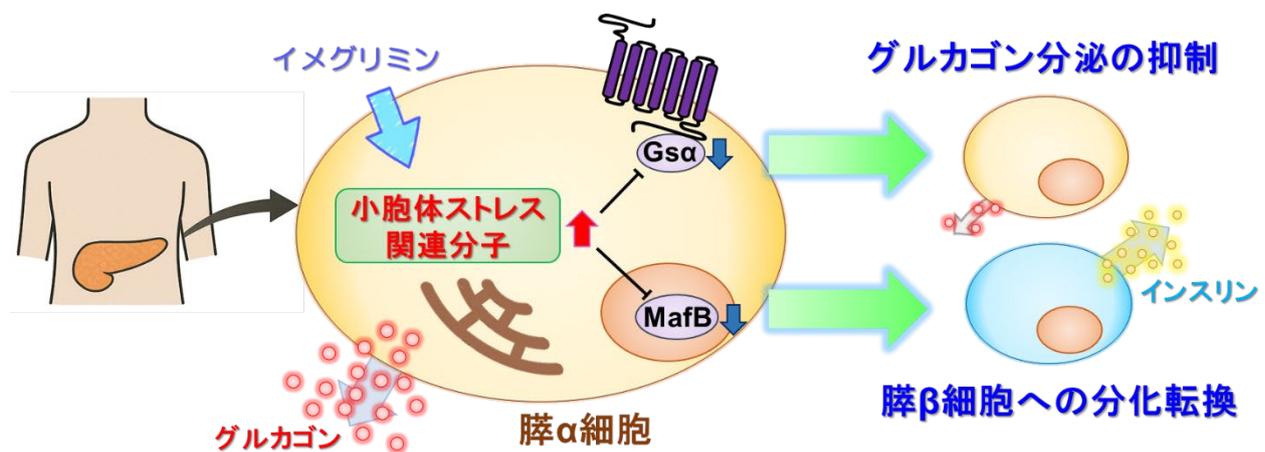
インスリンは、血糖値を下げる働きをもつホルモンで、膵臓内の膵島という組織にある膵β細胞で作られます。一方、膵島に存在する膵α細胞は、血糖値を上げる作用を持つホルモンであるグルカゴンを作ります。グルカゴンは、肝臓における糖新生（体内で糖を作り出す反応）など、血糖値の調整にとって欠かせない役割を果たしています。しかし、2型糖尿病のような状態になると、インスリンの分泌に異常が起きるだけでなく、グルカゴンの分泌も異常になり、特に不適切に多く分泌されるグルカゴンが血糖値の上昇に拍車をかけていると考えられています。

糖尿病の発症や進行に関わる重要な現象に「小胞体ストレス」があります。小胞体ストレスとは、高血糖、酸化ストレス、炎症などによって細胞に負担がかかると、細胞内にある小器官である小胞体で異常なタンパク質が溜まり、それを修復するために細胞が活性化する反応のことです。この小胞体ストレスが過剰になると、細胞はアポトーシス（細胞死）に陥り、インスリンを作る膵β細胞の数が減ってしまいます。これが糖尿病の進行に関わる大きな原因の一つです。これまで、こうした小胞体ストレスが膵β細胞に与える影響については多くの研究がなされてきましたが、膵α細胞における小胞体ストレスの役割についてはほとんど分かっていませんでした。

白川教授らの研究グループは、これまでに糖尿病治療薬イメグリミンが膵β細胞の小胞体ストレス応答を調節し、細胞死を防ぐことを明らかにしてきました。今回の研究では、膵島の1細胞RNAシーケンシング（single-cell RNA-sequencing）という手法を用いて、イメグリミンが膵α細胞においても小胞体ストレスに関わる遺伝子の発現を高めることを発見しました。さらに、こうした遺伝子の発現変化によって、イメグリミンは膵α細胞からのグルカゴンの分泌を抑えること、さらには膵α細胞を未熟な状態（脱分化）に変化させることも明らかになりました。そして、このように脱分化した膵α細胞が、最終的にはインスリンを作る膵β細胞へと分化転換する（細胞の性質が別の細胞へと変化する）ことも確認されました。こうした膵α細胞の変化は、マウスの膵島や糖尿病モデルマウスだけでなく、ヒトの膵島やiPS細胞から作られたグルカゴン産生細胞においても再現されました。

今回の研究により、小胞体ストレス関連の分子が、膵α細胞におけるグルカゴンの分泌と膵β細胞への分化転換を制御する新しい仕組みが明らかになりました。この成果は、膵α細胞を標的とした新たな糖尿病治療法の開発につながることを期待されます。

本研究の成果はCell Reports Medicine誌（Cell press：米国）に掲載されました。



## 1. 本件のポイント

- 膵臓の膵α細胞で作られるグルカゴンの分泌異常が糖尿病の悪化に関与している。
- 膵α細胞の機能を制御しグルカゴン分泌を調節することが糖尿病の治療につながる。
- 糖尿病治療薬のイメグリミンが、膵α細胞の小胞体ストレス応答関連分子を変化させた。
- その結果、グルカゴン分泌が抑制され、膵α細胞が膵β細胞へと分化転換した。
- この経路は膵α細胞を標的とした新しい糖尿病治療の可能性を示している。

## 2. 本件の概要

日本では現在、成人の約4人に1人が糖尿病、または糖尿病予備群であると考えられており、国民病として知られています。糖尿病は、血糖値を下げる働きを持つホルモンであるインスリンの分泌や作用が不足することによって、血糖値が高くなる病気です。インスリンは、膵臓の中にある膵島という組織に存在する膵β（ベータ）細胞で作られています。糖尿病では、この膵β細胞の数が減少することが、インスリン不足の主な原因のひとつとされています。一方、糖尿病の状態では、膵β細胞が減るのとは対照的に、同じ膵島の中にある「膵α（アルファ）細胞」が増加することが知られています。膵α細胞は「グルカゴン」というホルモンを分泌しており、肝臓での糖の産生（糖新生）やエネルギー代謝の調節など、全身の代謝に関わっています。2型糖尿病をはじめとする糖尿病では、このグルカゴンの分泌にも異常が起こり、特に過剰なグルカゴン分泌が血糖値の上昇に関与していることが報告されています。

糖尿病の発症には「小胞体ストレス」という細胞内のストレス応答機構も関与しています。小胞体とは、細胞内でタンパク質を正常に折りたたむ（構造を整える）働きを担う小器官で、糖尿病で認められる高血糖や酸化ストレス、炎症などの刺激により異常なタンパク質が蓄積すると、小胞体にストレスがかかり、これを解消しようとする反応（小胞体ストレス応答）が起こります。しかし、このストレスが過剰になると、細胞は適応できず、最終的にはアポトーシス（細胞死）に至ります。糖尿病では、膵β細胞における小胞体ストレスがアポトーシスを引き起こし、その結果、膵β細胞の減少に繋がっていることがわかっています。ただし、グルカゴンを産生する膵α細胞における小胞体ストレスの役割については、これまでほとんど明らかにされていませんでした。

糖尿病治療薬の一つであるイメグリミンは、膵β細胞からのインスリン分泌を促すだけでなく、骨格筋での糖の取り込みを抑制し、肝臓での糖の産生も抑える働きがあることが知られています。2022年には、白川純教授らが、イメグリミンが膵β細胞において小胞体ストレス応答を調整し、CHOPという小胞体ストレス応答に関わる分子を介してタンパク質の合成を回復させ、アポトーシスを改善する仕組みを明らかにしました。

膵島には、膵β細胞や膵α細胞、膵δ細胞、膵PP細胞など、さまざまなホルモンを作る細胞が集まっています。そのため、イメグリミンが膵α細胞にどのような影響を及ぼすのかを明らかにするには、個々の細胞レベルで解析する必要があります。そこで本研究では、「1細胞RNAシーケンシング（single-cell RNA-seq）」という技術を用いて、膵α細胞における遺伝子の発現パターンを網羅的に調べました。その結果、イメグリミンは膵α細胞でATF4やCHOPといった小胞体ストレスに関与する遺伝子の発現を上昇させることが明らかになりました。また、発現が変化した遺伝子群を詳しく調べたところ、小胞体ストレス応答、ホルモン分泌、細胞の成熟、さらに「Gタンパク質共役受容体（GPCR）」に関連する経路が変化している可能性が示唆されました。

そこで、グルカゴンの分泌に着目して詳しく解析を行ったところ、GPCRの構成要素の1つであるGsαサブユニットの発現が低下し、それに伴って下流のシグナル伝達が抑制されることがわかりました。これにより、膵α細胞内のカルシウム濃度の振動が減少し、グルコースや他のホルモンによるグルカゴン分泌が抑制されることが確認されました。さらに、膵α細胞の成熟に重要な転写因子であるMafBの発現が低下することで、膵α細胞が脱分化し、インスリンを作る膵β細胞へと分化転換することもわかりました。興味深いことに、こうしたイメグリミンによるグルカゴン分泌の抑制や膵β細胞へのリプログラミングは、CHOPを欠損したマウスでは見られなくなったため、CHOPが膵α細胞の機能や成熟において重要な調節因子であることが示されました。これらの膵α細胞の変化は、マウスの膵島や糖尿病モデルマウスだけでなく、ヒトの膵島や、iPS細胞から作製したグルカゴン産生細胞でも再現されました。つまり、この現象はヒトでも起こる可能性が高く、実際の治療応用に向けた大きな可能性を秘めています。

膵α細胞が分泌するグルカゴンは、糖尿病の発症や進行において重要な役割を担っており、近年ではグルカゴン受容体を標的とする新しい治療法の開発も進行しています。しかしながら、膵α細胞におけるグルカゴンの分泌や成熟をどのように制御するかについては、まだ多くの謎が残されていました。本研究では、膵α細胞における小胞体ストレス応答が、グルカゴン分泌の抑制や膵β細胞への分化転換を制御する新たな仕組みの一つであることを、イメグリミンを用いた研究から明らかにしました。本研究成果は、糖尿病において増加している膵α細胞や、過剰なグルカゴン分泌によって乱れている血糖値のバランスを正常に戻す、新しい治療戦略の開発につながるものと期待されます。

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）創発的研究支援事業、科学研究費助成事業、および民間助成金からの助成に加え、1型糖尿病の患者及び家族による認定NPO法人であるIDDMネットワークの支援を受けて行われました。

### 3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

生体調節研究所代謝疾患医科学分野

<https://diabetes.imcr.gunma-u.ac.jp/>

## 4. 論文詳細

・論文名 : Imeglimin suppresses glucagon secretion and induces a loss of  $\alpha$ -cell identity

・論文著者 : 都野貴寛<sup>1,2</sup>, Jinghe Li<sup>1</sup>, 西山邦幸<sup>1</sup>, 川沢 (今村) 百可<sup>3</sup>, 井上亮太<sup>1</sup>, Esther Ong Yajima <sup>1</sup>, 西山晃<sup>4</sup>, 矢部茂治<sup>5</sup>, Tatsuya Kin<sup>6</sup>, 大河内仁志<sup>5</sup>, 田村智彦<sup>4,7</sup>, A. M. James Shapiro<sup>6</sup>, 親泊政一<sup>8</sup>, 北村忠弘<sup>9</sup>, 寺内康夫<sup>2</sup>, 白川純<sup>1,2,\*</sup>

(1. 群馬大学生体調節研究所代謝疾患医科学分野、2. 横浜市立大学大学院医学研究科分子内分泌・糖尿病内科学、3. ペンシルバニア州立大学医学部、4. 横浜市立大学大学院医学研究科免疫学、5. 国立国際医療研究センター研究所細胞組織再生医学研究部、6. アルバータ大学臨床膵島研究室、7. 横浜市立大学先端医科学研究センター、8. 徳島大学先端酵素学研究所生体機能学分野、9. 群馬大学生体調節研究所代謝シグナル解析分野、\*責任著者)

・Cell Reports Medicine誌 (Cell Press : 米国)

・公開日 : 2025年7月25日

### 【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 代謝疾患医科学分野 教授 白川 純

TEL : 027-220-8850

E-MAIL : jshira@gunma-u.ac.jp

群馬大学 生体調節研究所庶務係長 溝田 哲也

TEL : 027-220-8822

E-MAIL : kk-msomu4@ml.gunma-u.ac.jp