



2025年10月6日

報道関係者 各位

インスリン産生膵β細胞を調節する受容体の役割を解明 ～二つの異なる作用で膵β細胞の機能維持に寄与～

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）の、白川純教授らの研究グループは、ハーバード大学医学部ジョスリン糖尿病センター等との共同研究で、インスリンをつくる膵臓の細胞「膵β（ベータ）細胞」に存在する受容体（刺激を受け取り伝達するタンパク質）の新たな役割を発見しました。この受容体は、膵β細胞をふやす成長因子の量を調節するとともに、オートファジーという細胞内のリサイクルの仕組みをコントロールする、2つの異なる作用で膵β細胞機能や量を調節していることが明らかになりました。

血糖値を下げるホルモンであるインスリンは、膵臓の膵島という組織に存在する膵β細胞を守り、数を増やし、正常に作用させることが糖尿病治療にむけて重要なテーマとなっています。

から分泌されます。糖尿病では、この膵β細胞からインスリンが十分に出せなくなると、血糖値のコントロールが難しくなります。したがって膵β細胞を守り、数を増やし、正常に作用させることが糖尿病治療にむけて重要なテーマとなっています。

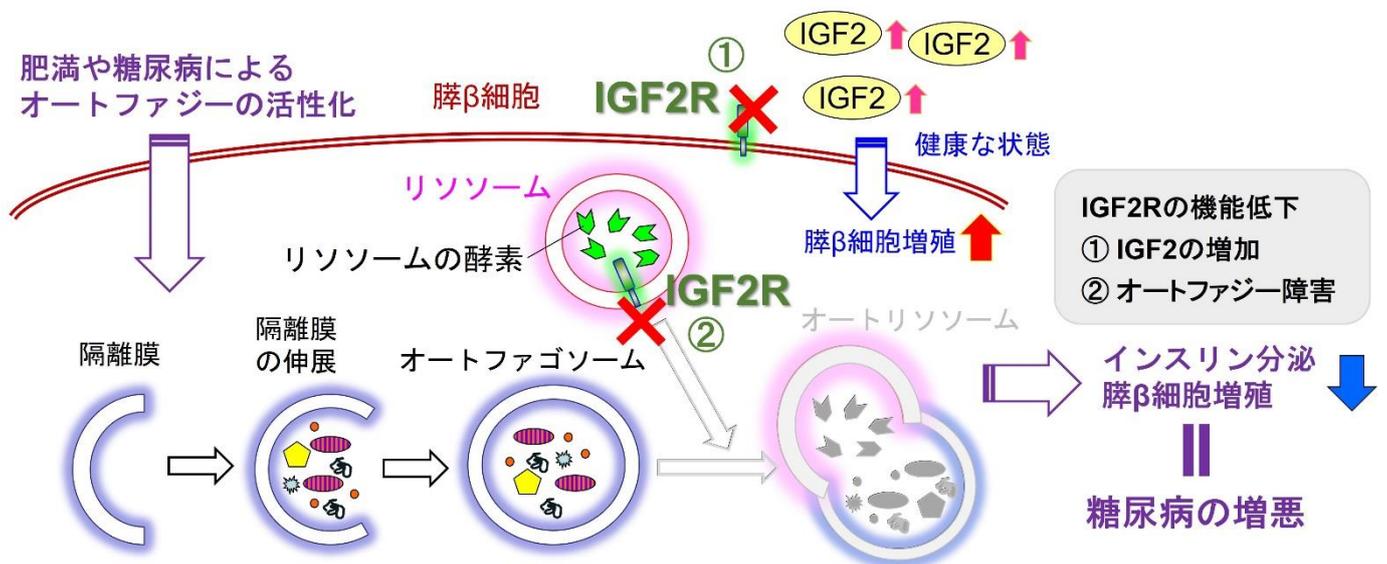
細胞の中では、日々タンパク質やミトコンドリアなどの小器官が作られては壊れていきますが、その中で古くなった、もしくは異常なタンパク質や小器官を分解して処理する仕組みが必要です。そのシステムの1つが「オートファジー」であり、細胞内の不要な成分を分解して再利用することで、細胞の恒常性（健康に働き続ける状態）が維持されています。インスリンをたくさん作りだす必要がある膵β細胞は、多くのストレスにさらされており、オートファジーが正しく細胞機能を維持するために不可欠な役割を果たしています。

今回、「IGF2R（インスリン様成長因子2受容体）」という分子に注目しました。IGF2Rは「カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-MPR）」とも呼ばれ、細胞の中で酵素をリソソーム（不要なものを分解する細胞の小器官）に運ぶ働きがあります。さらに、成長因子であるIGF2を細胞表面から取り

込み分解する役割も知られています。一方で、IGF2Rが膵β細胞のインスリン分泌や増殖などの機能に直接どのような役割を果たしているかは不明でした。遺伝子改変をおこなった膵β細胞やモデル動物を使ってIGF2Rの働きを調べたところ、①膵β細胞を増殖させる作用を持つIGF2を取り込んで少なくする役割と②膵β細胞のオートファジーを正常に維持することでインスリンの分泌や細胞増殖を促進する役割を果たしていることが明らかになりました。また、実際にヒトの糖尿病においても、膵β細胞におけるIGF2RメッセンジャーRNAのm6Aメチル化（翻訳効率や安定性を制御するエピゲノム修飾）が低下しており、IGF2Rは糖尿病の進行にも関与している可能性が示唆されました。

今回の研究により、IGF2Rは、細胞外IGF2量の調節やオートファジーのコントロールにより、膵β細胞にとってインスリン分泌や細胞の増殖など基本的な働きを幅広く支える重要な分子であることが明らかになりました。この知見は、将来的にIGF2Rの働きを適切にコントロールすることで、複雑な膵β細胞の機能や量を正常化でき、糖尿病の新しい治療法を開発する上での基盤となる可能性があります。

本研究の成果はDiabetes誌（American Diabetes Association：米国）に掲載されました。



1. 本件のポイント

- インスリンをつくりだす膵β細胞の障害は糖尿病の発症や増悪の引き金となる。
- IGF2Rは細胞外の成長因子IGF2の量を減らすことで膵β細胞増殖に関与する。
- IGF2Rはオートファジーを調節することでインスリン分泌や膵β細胞の量を調節する。
- 2型糖尿病ではIGF2Rの機能が低下している可能性がある。
- IGF2Rを適切にコントロールすることが膵β細胞を正常化させ糖尿病治療につながる。

2. 本件の概要

私たちの体は食事をとると血液中のブドウ糖、いわゆる血糖値が上昇します。その血糖値を下げて体の中のエネルギーとして利用できるようにする役割を担っているのがインスリンです。インスリンは、膵臓の膵島という組織に存在している膵β細胞から作り出され分泌されます。糖尿病は、このインスリンの分泌や働きに問題が生じることで起こります。特に、1型糖尿病では免疫の異常等によって膵β細胞そのものが破壊され、インスリンがほとんど作られなくなります。また、2型糖尿病ではインスリンの効きが悪くなるインスリン抵抗性と共に、膵β細胞数の減少や働きの低下により、インスリンの分泌も足りなくなっていくます。したがって、糖尿病を根本的に防いだり治療したりするためには、膵β細胞の数や機能を正常な状態に保ち、さらには機能を強め、できれば再生させるような方法が求められています。

本研究では、「IGF2R（インスリン様成長因子2受容体）」という分子に注目しました。名前の通り、インスリン様成長因子2（IGF2）というタンパク質と結合する受容体であり、細胞の表面や内部に存在しており、IGF2を細胞表面から取り込み分解する役割が知られています。一方で、IGF2Rは「カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体（CI-MPR）」とも呼ばれ、細胞の中で酵素をリソソーム（不要なものを分解する細胞の小器官）に運ぶ働きがあります。成長因子であるIGF2は、膵β細胞で作られ、主にIGF1Rという別の受容体を介して膵β細胞の増殖を促す作用が知られており、IGF2Rが膵β細胞のインスリン分泌や増殖などの機能に直接どのような役割を果たしているかは不明でした。

そこで、遺伝子改変をおこなった膵β細胞やモデル動物を使ってIGF2Rの働きを調べました。IGF2Rの遺伝子発現を低下させた膵β細胞や、膵β細胞だけでIGF2Rを欠損させた遺伝子改変マウスでは、細胞表面のIGF2の量が増えることにより膵β細胞の増殖が増大することが示されました。一方で、IGF2の低下によりインスリン分泌する能力は低下しており、肥満や糖尿病状態になると逆に膵β細胞の増殖や量が減少し、その結果糖尿病が増悪することが明らかになりました。つまり、実際の生体の中ではIGF2Rがなければ、膵β細胞は肥満や糖尿病といった長期的なストレスに適応できず、さらなるインスリン分泌の不足や膵β細胞量の低下を引き起こすことが示されました。

その背景として明らかになったのが「オートファジー」の低下でした。オートファジーとは、細胞が不要な構造や古くなったタンパク質を分解して再利用する仕組みのことです。インスリンをたくさん作り出す必要がある膵β細胞は、多くのストレスにさらされており、オートファジーが細胞機能の維持に重要な役割を果たしています。IGF2Rが低下した膵β細胞では、オートファジーにおいて主要な役割を果たすタンパク質の発現量が著しく低下し、オートファゴソームと呼ばれる構造の形成も減少し、オートファジーがうまく働かなくなっていました。その結果、インスリン分泌が低下するとともに、膵β細胞を増やす力も失ってしまい、インスリンの需要に対応できなくなり血糖値の上昇につながりました。

この現象は、老齢マウスの膵β細胞でも同様に確認され、加齢とともに膵β細胞の機能が弱っていく背景にもIGF2Rの働きが関わっている可能性が示唆されました。

さらに重要なことに、糖尿病ドナー由来のヒト膵島を調べたところ、m6Aメチル化と呼ばれるエピゲノム修飾が低下していることが分かりました。m6Aメチル化は、メッセンジャーRNA（DNAの情報から作られる1本鎖のRNA）の安定性や翻訳効率（タンパク質に作り替えられる効率）を調節する仕組みです。IGF2RのメッセンジャーRNAにおいてこの修飾が減少していたことから、糖尿病ではIGF2Rの機能そのものの低下や、IGF2Rの発現調節異常が、膵β細胞の機能低下に関与している可能性が示されました。つまり、IGF2Rは糖尿病の進行に深くかかわる分子である可能性があります。

このように、IGF2Rはインスリン分泌、細胞の増殖、オートファジーといった、膵β細胞の正常な機能や適応反応を支えていることが明らかになりました。特に興味深いこととして、膵β細胞におけるIGF2Rは、短期的にはIGF2を分解することで細胞の増殖を抑えているように見えますが、長期的にはオートファジーを保つことで膵β細胞を守り、インスリン分泌能や膵β細胞量を正常に維持することを可能にしているという、この分子が一見相反する二つの顔を持っているという点です。これは、複雑な膵β細胞の調節メカニズムの一端を表していると考えられます。特に、糖尿病のように長期的な代謝ストレスがかかる病態では、後者のオートファジーの調節を介した役割が非常に大きいと考えられます。

糖尿病の治療戦略として、インスリンの補充やインスリン抵抗性の改善といった血糖値を改善するこれまでの方法に加え、膵β細胞そのものを守り増やすという根本治療を目指したアプローチが注目されています。その標的分子のひとつの候補としてIGF2Rが浮かび上がってきたことは大きな意義があります。IGF2Rはこれまで考えられていた以上に膵β細胞にとって重要な役割を担っており、インスリン分泌、細胞の増殖、オートファジーの維持といった多面的な働きを通じて糖代謝のバランスに関わっていることが明らかになりました。この発見は、糖尿病の新しい治療法の開発につながる可能性を秘めており、今後の研究の進展が期待されます。

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 : Regulatory roles of IGF2R in insulin secretion and adaptive β -cell proliferation

・論文著者 : 白川純^{1,2,3,*}, Dario F. De Jesus³, 都野貴寛¹, Giorgio Basile³, 井上亮太¹, 高谷具純³, 西山晃⁴, Erin R. Okawa³, 田村智彦⁴, 寺内康夫², Rohit N. Kulkarni^{3,*} (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. ハーバード大学ジヨスリン糖尿病センター、4. 横浜市立大学大学院医学研究科免疫学、*責任著者)

・Diabetes誌 (American Diabetes Association : 米国)

・公開日 : 2025年10月3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