



2026年4月10日

報道関係者 各位

## インスリン産生細胞を先に休ませて過剰な負荷を防ぐ ～タンパク質合成の抑制による糖尿病の先制医療～

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）の、白川純教授、井上亮太助教らの研究グループは、横浜市立大学、アルバータ大学（カナダ）等により、インスリンを作り出す膵β細胞を過剰な負荷がかかる前に休ませることで保護するという、新しい糖尿病治療につながる可能性のある仕組みを明らかにしました。

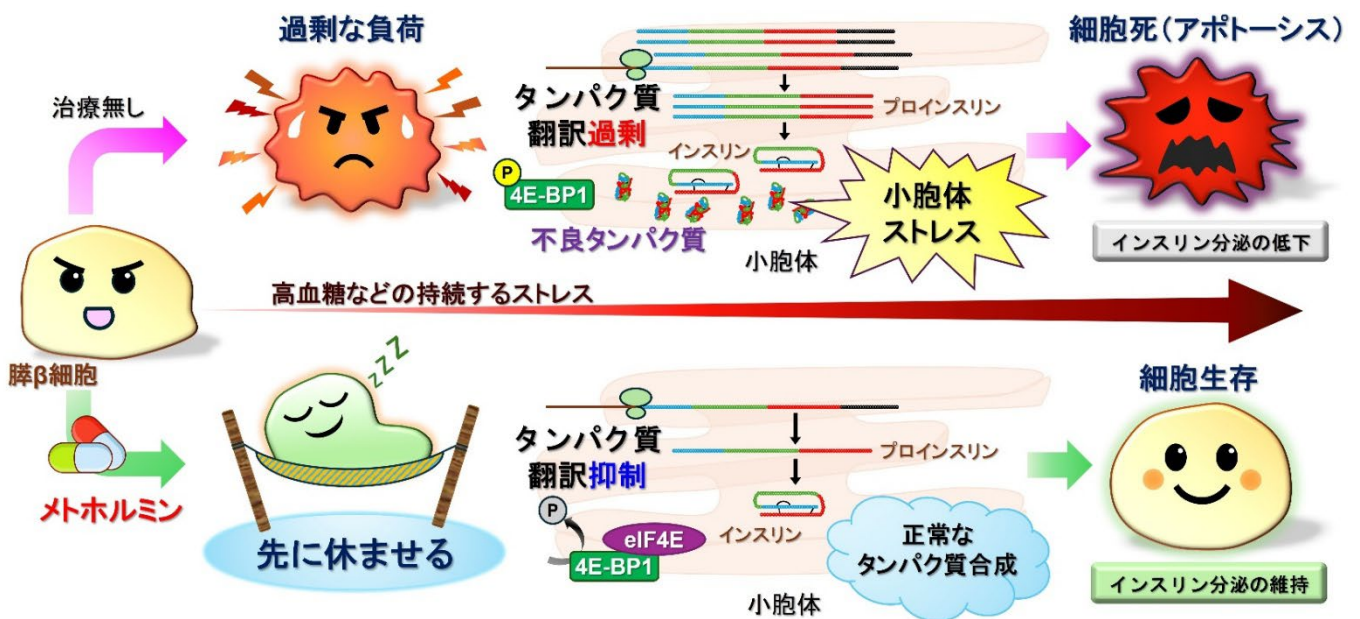
私たちの体では、血糖値を下げるために「インスリン」というホルモンが重要な役割を果たしています。このインスリンは、膵臓にある「膵β細胞」で作られます。インスリンはまず「プロインスリン」という前段階のタンパク質として作られ、その後、細胞内の「小胞体」という場所で正しい形（立体構造）に折りたたまれることで、正常に働くインスリンになります。しかし糖尿病では、血糖値が高い状態が続くため、膵β細胞はより多くのインスリンを作ろうとします。このような過剰な負荷の結果、タンパク質の折りたたみが追いつかなくなり、形の異常なプロインスリン（不良タンパク質）が増えてしまいます。こうした異常タンパク質は小胞体の中にたまりやすく、細胞にとって有害です。この状態は「小胞体ストレス」と呼ばれます。細胞には、このストレスを軽減する仕組み（小胞体ストレス応答）がありますが、ストレスが長く続くと、最終的には「アポトーシス」という細胞死の状態に至ります。この小胞体ストレスに起因するアポトーシスによる膵β細胞の減少は、糖尿病の進行に重要な役割を果たしています。

メトホルミンは、インスリンの効きにくさ（インスリン抵抗性）を改善するために広く使われている経口血糖降下薬ですが、小胞体ストレスの状態にある膵β細胞にどのような影響を与えるかは、これまで十分に分かっていませんでした。本研究では、メトホルミンが4E-BP1という分子を介してタンパク質の合成（翻訳）を一時的に抑えることで、膵β細胞の細胞死（アポトーシス）を減らすことを明らかにしました。タンパク質の合成が抑えられると、小胞体で処理しなければならないタンパク質の量が減り、過剰な負担がかかるのを防ぐことができます。その結果、細胞はストレスが蓄積する前に“休む”ことができ、ダメージから守られます。

つまりメトホルミンは、小胞体ストレスが強くなる前に膵β細胞のタンパク質合成を一時的に抑えることで、結果的に過剰な負荷から細胞を保護するという、新しい作用の仕組みを持つことが示されました。

本研究は、膵β細胞が糖尿病による持続的な高血糖などの慢性的なストレスにさらされ、機能低下や細胞死に至る「前」の段階から治療を開始することの重要性を示しています。すなわち、膵β細胞に過剰な負荷がかかる前に、その働きを適切に“休ませる”ことで細胞機能を維持するという糖尿病の「先制医療（早期介入）」の有効性を支持する、臨床的にも重要な知見です。

本研究の成果はMetabolism誌（Elsevier：オランダ）に掲載されました。



## 1. 本件のポイント

- 小胞体ストレスは膵β細胞のアポトーシス（細胞死）を増加させ、糖尿病の発症・増悪の原因となる。
- 経口血糖降下薬のメトホルミンが膵β細胞に与える直接の影響は十分に解明されていなかった。
- 本研究により、メトホルミンは小胞体ストレス下の膵β細胞アポトーシスを抑制することが示された。
- メトホルミンは4E-BP1の活性化を介してタンパク質翻訳を抑制し、小胞体の負荷を軽減した。
- メトホルミンで膵β細胞を休ませることで保護する治療法は糖尿病の先制医療に有用である。

## 2. 本件の概要

インスリンは、血糖値を下げるために欠かせないホルモンであり、膵臓の膵β細胞で作られます。インスリンはまず「プロインスリン」という前段階のタンパク質として、細胞内のリボソームでメッセンジャーRNAから合成（翻訳）され、その後「小胞体」という細胞内の構造で正しく折りたたまれる（フォールディング）ことで、機能を持つインスリンへと成熟します。この正しい立体構造の形成は、インスリンが正常に働くために極めて重要です。しかし糖尿病では、血糖値が高い状態が続くため、膵β細胞は通常よりも多くのインスリンを作ろうとします。その結果、小胞体でのタンパク質の折りたたみが追いつかなくなり、構造の異常なプロインスリン（不良タンパク質）が増加します。これらの不良タンパク質は小胞体内に蓄積しやすく、凝集して細胞に強い毒性を示します。このような状態は「小胞体ストレス」と呼ばれます。細胞はこのストレスに対処するため、「小胞体ストレス応答（UPR）」と呼ばれる防御機構を働かせます。具体的には、(1) タンパク質の合成を抑えて小胞体への負担を減らす、(2) 分子シャペロンを増やしてタンパク質の折りたたみ能力を高める、(3) 折りたたみ不良のタンパク質を分解する「小胞体関連分解（ERAD）」を促進する、といった仕組みにより、小胞体の状態を正常に保とうとします。しかし、糖尿病のように慢性的な代謝ストレスが続く環境では、この防御機構だけでは対処できず、小胞体ストレスが持続し、最終的には膵β細胞がアポトーシス（細胞死）に至ります。この小胞体ストレスに起因するアポトーシスによる膵β細胞の減少は、糖尿病の進行に重要な役割を果たしています。

メトホルミンは、インスリン抵抗性を改善し血糖値を低下させる代表的な経口血糖降下薬ですが、膵β細胞そのものに対する直接的な作用、特に小胞体ストレス下での影響は十分に解明されていませんでした。本研究では、小胞体ストレスを誘導する薬剤タブシガルギンなどを用いて小胞体ストレスを誘導し、マウスおよびヒトの膵島や膵β細胞株において、メトホルミンの直接的な作用を詳細に解析しました。その結果、メトホルミンは小胞体ストレスによって増加する膵β細胞のアポトーシスを有意に抑制することが明らかになりました。マウス膵島を用いたプロテオミクスおよびリン酸化プロテオミクス解析では、タンパク質翻訳に関わるeIF2αシグナルが、小胞体ストレスを誘導するタブシガルギンによって低下する一方で、メトホルミンの添加により回復することが明らかになりました。しかし、実際のタンパク質翻訳活性をポリリボソームプロファイリングという手法などで詳細に解析すると、メトホルミンは小胞体ストレスの有無にかかわらず、膵β細胞における全体的なタンパク質翻訳を抑制する作用を示しました。小胞体ストレス応答（UPR）の主要な経路の一つとして、翻訳制御に関わるeIF2αのリン酸化が知られています。本研究では、メトホルミンはこのeIF2αのリン酸化を一時的に抑制することが確認されました。しかしながら、統合的ストレス応答（ISR）を阻害する薬剤を用いても、膵β細胞のアポトーシスの改善は部分的にとどまり、メトホルミンが示す十分な細胞保護効果を説明するには至りませんでした。すなわち、メトホルミンの作用はeIF2α経路のみでは説明できないことが示唆されました。

タンパク質翻訳は、eIF2 $\alpha$ 経路に加えて、「Cap依存的翻訳」と呼ばれる別の重要な経路によっても制御されています。この経路では、翻訳開始因子eIF4Eが中心的な役割を担っており、4E-BP1はこのeIF4Eに結合することで翻訳を抑制します。一方で、4E-BP1がリン酸化されるとeIF4Eから解離し、翻訳が促進されます。本研究では、メトホルミンが4E-BP1の脱リン酸化を促進し、4E-BP1とeIF4Eの結合を強化することが明らかになりました。これにより、Cap依存的タンパク質翻訳が抑制されると考えられます。さらに、4E-BP1の発現を低下させるノックダウン実験では、メトホルミンによる膵 $\beta$ 細胞のアポトーシス抑制効果が打ち消されました。この結果から、4E-BP1がメトホルミンの抗アポトーシス作用において中心的な役割を担っていることが示されました。

以上の結果より、メトホルミンは4E-BP1を介してタンパク質翻訳を抑制することで、小胞体で処理すべきタンパク質の量（過剰な負荷）を減少させ、小胞体ストレスの発生・増悪を防ぎ、結果として膵 $\beta$ 細胞のアポトーシスを抑制することが明らかとなりました。糖尿病の状態では、インスリン需要の増加に伴ってタンパク質合成が亢進し、それに比例して折りたたみ不全のタンパク質も増加します。その結果、小胞体に過剰な負荷がかかり、小胞体ストレスが引き起こされます。これに対しメトホルミンは、タンパク質翻訳をあらかじめ抑制することで、小胞体に流入するタンパク質量を減らし、折りたたみ不全タンパク質の蓄積を未然に防ぎます。

重要な点として、この作用は小胞体ストレス応答におけるeIF2 $\alpha$ を介した翻訳抑制機構とは独立しており、ストレスが生じた後の対処ではなく、ストレスが発生する前の段階で介入する「先回りした制御」であるといえます。すなわち、膵 $\beta$ 細胞に過剰な負荷がかかる前にその活動を一時的に抑え、“休ませる”ことで細胞死を予防するという、新しい作用機序が示されました。

この知見は、糖尿病において膵 $\beta$ 細胞が持続的な高血糖などの慢性的な代謝ストレスにさらされる前、すなわち病態の早期段階から治療介入を行うことの重要性を強く支持するものです。従来のように高血糖に対して膵 $\beta$ 細胞に過剰な負荷をかけ続けるのではなく、適切に“休ませながら守る”という「先制医療（早期介入）」の考え方を、分子メカニズムの観点から裏付ける臨床的にも極めて重要な知見であると考えられます。

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 : Metformin suppresses  $\beta$ -cell apoptosis under ER stress by inhibiting protein translation

・論文著者 : 井上亮太<sup>1</sup>, 田島一樹<sup>2</sup>, 奥山朋子<sup>2</sup>, 酒井智里<sup>1</sup>, 菅野珠希<sup>1</sup>, Meng Zou<sup>1</sup>, 京原麻由<sup>2</sup>, 松永耕一<sup>1</sup>, 都野貴寛<sup>1</sup>, Junnyu Luo<sup>1</sup>, 石田恵美<sup>1</sup>, 堀家慎一<sup>3</sup>, 平野瞳子<sup>4</sup>, 荒川憲昭<sup>5</sup>, 金達也<sup>6</sup>, A. M. James Shapiro<sup>6</sup>, 寺内康夫<sup>2</sup>, 大日方英<sup>4</sup>, 平野久<sup>1,7</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. 横浜市立大学医学部分子内分泌・糖尿病内科、3. 金沢大学疾患モデル総合研究センター疾患オミクス分野、4. 群馬大学コアファシリティ総合センター (CoMTeCC) ライフサイエンス分野、5. 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部、6. アルバート大学臨床臍島研究室、7 横浜市立大学先端医科学研究センター、\*責任著者)

・Metabolism誌 (Elsevier : オランダ)

・公開日 : 2026年4月8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