



2026年10月21日

報道関係者 各位

ミトコンドリアの「エネルギーの出口」を開いてインスリン分泌を高める新規化合物 DPEU の発見

群馬大学生体調節研究所の松永耕一助教、白川純教授、泉哲郎名誉教授らの研究グループは、理化学研究所等との共同研究により、インスリンを作り出す膵β細胞に作用し、血糖値の上昇に応じてインスリン分泌を促進する新規低分子化合物DPEUを発見しました。

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、血糖値が上昇すると血中へ分泌されます。この仕組みが正常に働かなくなると、血糖値が適切に調節できなくなり、糖尿病の発症や増悪の原因になります。日本人の2型糖尿病では、インスリン抵抗性（インスリンが効きにくい状態）に加えて、インスリンを産生および分泌する膵β細胞の機能低下が病態形成に重要な役割を果たすことが知られています。

現在、2型糖尿病の治療には、スルホニル尿素薬、グリニド、イメグリミン、DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬、GIP受容体/ GLP-1受容体両作動薬など、インスリン分泌を促進する血糖降下薬が使用されています。しかし、これらの薬剤でも十分な血糖値の改善効果が得られない例も少なくなく、既存薬とは異なる作用機序を持った新規インスリン分泌促進薬の開発が求められています。

本研究では、新規インスリン分泌促進化合物の候補化合物を探索するため、インスリン分泌を指標とした大規模な化合物スクリーニング（ハイスループットスクリーニング）を実施し、インスリン分泌を促進する新規低分子化合物DPEUを見いだしました。DPEUはマウス、ラット、ヒト由来の膵β細胞に共通して作用し、ブドウ糖（血糖値）が高い状態でのみインスリン分泌を増強することが明らかになりました。さらに詳細な解析の結果、DPEU は細胞内でエネルギー産生を担うミトコンドリアの外膜に存在するタンパク質VDAC

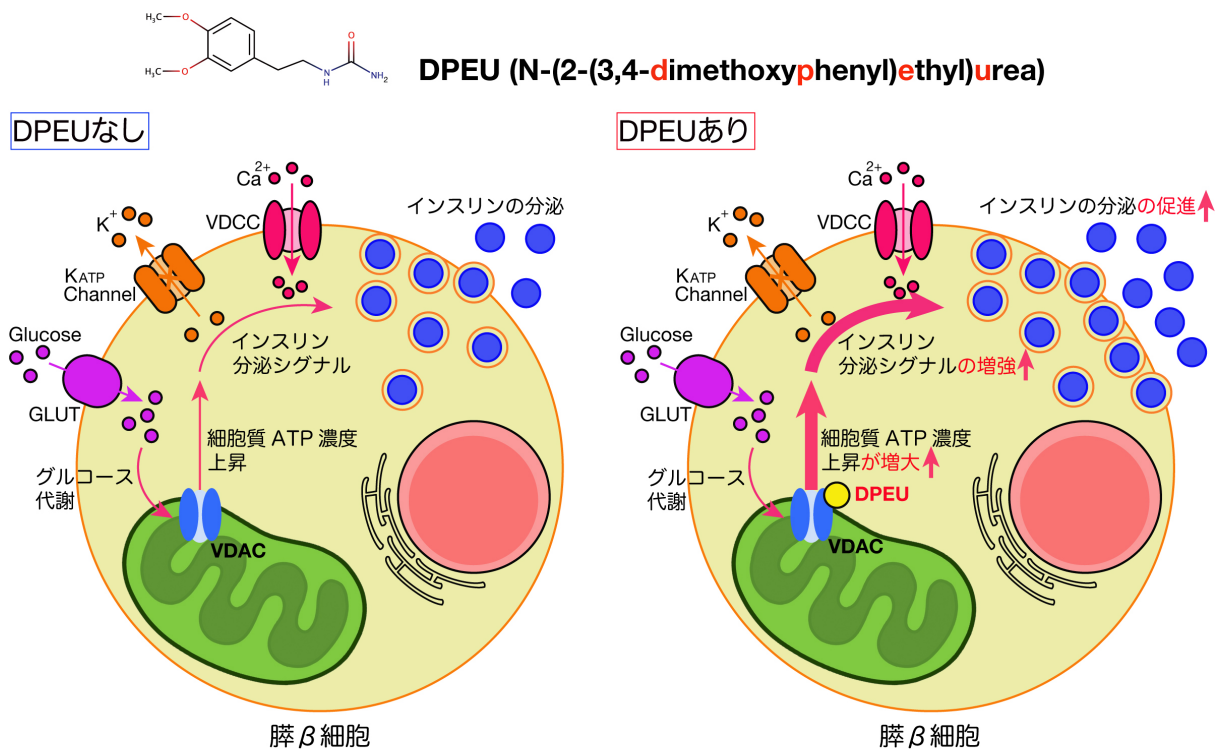
(Voltage-Dependent Anion Channel) に結合し、その機能を高めることが明らかになりました。VDACは、ミトコンドリアで作られたATP（細胞のエネルギー源）を細胞質へ送り出す通り道として働いており、DPEUはこの仕組みを促進することで、ブドウ糖刺激に応答したインスリン分泌を増強すると考えられます。

本成果は、DPEUが血糖値の上昇時にのみ作用することから、低血糖を起こしにくい新たな糖尿病治療薬の開発につながる可能性を示しました。さらに、VDACを介したミトコンドリアから細胞質へのATPの流れを調節するという、新たな糖尿病治療戦略を提示するものになります。今後は、DPEUの安全性や有効性についてさらに検証することで、新たな糖尿病治療薬への応用が期待されます。

本研究はCell Chemical Biology誌（Cell Press, 米国）に掲載されました。

1. 本件のポイント

- インスリンを産生・分泌する膵β細胞の機能低下は糖尿病の発症および増悪の原因となる。
- 既存の血糖降下薬とは異なる作用機序を有する新規インスリン分泌促進薬の開発が求められている。
- 大規模な化合物スクリーニングの結果、新規インスリン分泌促進化合物DPEUを発見した。
- DPEUはミトコンドリア外膜タンパク質VDACに結合し、グルコース刺激時の細胞質ATP濃度を増大させることで、インスリン分泌を促進した。
- DPEUは既存薬とは異なる新たな作用機序を有する糖尿病治療薬の候補として期待される。



2. 本件の概要

インスリンは、食事などによって上昇した血糖値を下げる唯一のホルモンであり、膵臓の膵β細胞で作られ分泌されます。しかし日本人糖尿病の9割以上を占める2型糖尿病では、加齢や肥満、食事や運動などの生活習慣等の影響で、インスリンの作用が低下したり（インスリン抵抗性）、膵β細胞からのインスリン分泌が不足したりします。そのため現在は、インスリン分泌を促進する薬剤を含む様々な血糖降下薬やインスリン製剤が用いられていますが、十分な治療効果が得られないこともあり、既存薬と異なる作用機序を持つ新たな血糖降下薬の開発が求められています。

研究グループは、ラット膵β細胞株INS-1 832/13細胞に、インスリンを含む顆粒に貯留される蛍光タンパク質を発現させ、インスリン分泌に伴ってその蛍光タンパク質が細胞外へ放出されることから、分泌された蛍光タンパク質の蛍光量を測定することでインスリン分泌をリアルタイムに評価できるアッセイ系を開発しました。このアッセイ系と、理化学研究所のNPDepo化合物ライブラリを用いて、インスリン分泌を指標とした大規模な化合物スクリーニングを行った結果、インスリン分泌を強く促進する化合物や、逆にインスリン分泌を強く抑制する化合物を複数同定しました。分泌を強く促進する化合物の構造から、インスリン分泌促進活性を有するN-(2-(3,4-**dimethoxyphenyl**)ethyl)ureaを見だし、研究グループは、この化合物を略してDPEUと命名しました。DPEUはマウス、ラット、ヒト由来の膵β細胞でいずれにも作用し、ブドウ糖濃度（血糖値）が高いときにのみインスリン分泌を増強することが明らかになりました。

さらにDPEUに結合する標的タンパク質の探索を行ったところ、DPEUはミトコンドリア外膜に存在するチャンネルタンパク質VDAC（Voltage-Dependent Anion Channel：電位依存性アニオンチャンネル）を同定しました。生化学的な解析により、DPEUはVDACに直接結合することが明らかになりました。膵β細胞では、取り込まれたブドウ糖がミトコンドリアで代謝され、その結果生じる細胞質内ATP濃度の上昇がインスリン分泌の引き金になります。VDACは、ミトコンドリアで産生されたATPを細胞質側へ放出する「出口」として機能しています。DPEUはVDACの機能を高めることで、ブドウ糖刺激によってミトコンドリア内で産生されたATPを、効率よく細胞質側へ流出させ、その結果インスリン分泌を促進することが分かりました。

このようにDPEUは、ミトコンドリアの「エネルギーの出口」ともいえるVDACを介したATP輸送を促進することで、ブドウ糖応答性のインスリン分泌を高める、これまでにない作用機序を有する新規化合物です。

また、DPEUは血糖値が高いときにのみインスリン分泌を増強することから、低血糖を起こしにくい新たなインスリン分泌促進薬の開発につながる可能性があります。さらに、VDACを介したミトコンドリアから細胞質へのATP輸送を標的とするという既存とは異なる概念を示したことから、糖尿病治療における新たな創薬戦略を提示する成果となりました。

本研究は、科学研究費助成事業、および民間助成金からの助成の支援を受けて行われました。

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 : Small-molecule modulation of VDAC enhances glucose-stimulated insulin secretion by promoting ATP flux

・論文著者 : 松永耕一 1,2*, 本田香織 3, Muneeb Ali 4, Abdul Hameed 5, 井上亮太 1, 都野貴寛 1, Tatsuya Kin 6, A. M. James Shapiro 6, 大日方英 7, 近藤恭光 3, Zaheer Ul-Haq 4,8, 長田裕之 3,9, 泉哲郎 2*, 白川純 1* (1. 群馬大学生体調節研究所代謝疾患医科学分野、2. 群馬大学生体調節研究所遺伝生化学分野、3. 理化学研究所環境資源科学研究センターケミカルバイオロジー研究グループ、4. カラチ大学 国際化学・生物科学センター H.E.J. 化学研究所、5. ジアウディン大学 分子医学カレッジ、6. アルバータ大学臨床膵島研究室、7. 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、8. カラチ大学 国際化学・生物科学センター Dr.パンジュワニ分子医学・創薬研究センター、9. 微生物化学研究所 *責任著者)

・Cell Chemical Biology誌 (Cell Press : 米国)

・公開日 : 2026年10月21日

・[https://www.cell.com/cell-chemical-biology/abstract/S2451-9456\(26\)00368-5](https://www.cell.com/cell-chemical-biology/abstract/S2451-9456(26)00368-5)

・DOI: 10.1016/j.chembiol.2026.09.019

【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 助教 松永 耕一

TEL : 027-220-8854

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

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