

報道の解禁時間は日本時間 12 月 2 日(木)午前 2 時 (米国東部標準時間 12 月 1 日(水)午後 12 時)となります。

(新聞掲載は 2 日朝刊以降解禁となりますのでくれぐれもご注意ください。)



[PRESS RELEASE]

2010 年 11 月 30 日
東京大学医学部附属病院

糖尿病におけるインスリン分泌低下のメカニズムを解明

—2 型糖尿病治療の新規治療法に直結する発見—

現在、我が国で 890 万人の患者がいるといわれている 2 型糖尿病は、膵臓の β 細胞（用語解説 1）から分泌されるインスリンの量が減少して、全身でインスリン作用が低下し、血糖値が上昇する病気です。今回、東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科の植木浩二郎准教授らは、インスリンの作用は β 細胞自身においても重要であり、インスリンによって活性化される PI3K（用語解説 2）がインスリンの分泌を調節する鍵分子であることを解明しました。

β 細胞だけで PI3K を働かなくしたマウスでは、インスリンの分泌を調節する様々な蛋白の量が低下し、ブドウ糖に反応して分泌されるインスリンの量が低下しました。一方、PI3K の働きを回復させると、インスリンの分泌も回復しました。また、肥満糖尿病（メタボ型）のマウスでも PI3K の量や働きが低下しており、インスリンの分泌が減少していました。これらのことから、PI3K の働きを強める作用があるインスリンの分泌が低下すると β 細胞でのインスリンの作用が弱くなり、PI3K の働きが悪くなって、ますますインスリンの分泌が低下するという悪循環に陥っていることが分かりました。 β 細胞での PI3K の働きを高める薬物が、この悪循環を断ち切る糖尿病治療薬として期待されます。

【発表者】

植木 浩二郎（東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 准教授）

金子 和真（東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 特任研究員）

門脇 孝（東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 教授）

【研究の背景】

糖尿病の大部分を占める 2 型糖尿病は、肥満などによるインスリン抵抗性（インスリンが効きにくい状態）と、膵臓の β 細胞（膵 β 細胞）からのインスリン分泌低下によって引き起こされます。さらに、 β 細胞の機能や量は経年的に低下することも明らかになってきており、これが糖尿病の発症予防や治療を困難にしている大きな要因です。

発表者らは、共同研究者であるハーバード大学のグループとともに、以前からインスリ

ンが骨格筋や肝臓で血糖値を下げる働きをするだけでなく、インスリンを分泌するβ細胞の量を維持するのに必須のホルモンであることを示していました（文献 1, 2）。実際の糖尿病でもβ細胞のアポトーシス（細胞の自然死）が増加することで細胞量が減少することが知られていましたが、このこととインスリンの作用不足との間のメカニズムはよく分かっていませんでした。さらに、糖尿病では、β細胞の量が低下する以前から、インスリン分泌の低下が認められており、そのメカニズムも不明でした。

【研究の内容】

今回の研究では、肥満糖尿病マウスにおいて、インスリンによって活性化される PI3K という酵素の発現や活性が、インスリンの分泌低下に先立って低下し、その低下が徐々に進行しインスリンの分泌量が減ることで糖尿病も悪化することを見いだしました。また、PI3K の働きを膵β細胞でのみ欠失させたマウスでは、ヒトの 2 型糖尿病で認められるのと非常に良く似たインスリンの分泌低下が出現しました。この時、インスリンの分泌に重要と考えられている種々の分子の発現が軒並み低下しており、アポトーシスも亢進していました。一方、PI3K によってその働きが制御されている酵素のひとつである活性型 Akt（用語解説 3）をβ細胞に発現させると、これらの分子の発現が回復し、インスリン分泌も改善しました。

糖尿病になるとインスリン分泌の低下やインスリン抵抗性が起こり、インスリンの作用低下が起きます。今回の研究で、β細胞ではインスリン作用低下により PI3K 活性が低下し、インスリン分泌がさらに減少することがわかりました。また、このことによりβ細胞でのインスリン作用すなわち PI3K 活性がさらに低下して、β細胞量の減少やインスリン分泌低下を増強するという悪循環に陥っていることが示されました。

【治療への応用】

糖尿病の長期的な予後を考えると、放置しておくとう進行していく膵β細胞の機能や量の低下を防ぐことが重要であり、これは糖尿病予備群から糖尿病への発症予防を考える上でも重要です。PI3K の活性を増強する薬剤は、膵β細胞ではβ細胞の機能を改善させ、骨格筋などではブドウ糖取り込みなどを改善させ、糖尿病の長期予後を改善させる可能性があります。

【用語解説】

(1) β細胞

膵臓のランゲルハンス島にある細胞で、インスリンを産生して血液中に分泌する。

(2) PI3K (Phosphoinositide 3-kinase あるいは Phosphatidylinositol 3-kinase)

インスリンなどによって活性化され、骨格筋でのブドウ糖の取り込みやグリコーゲンの合成、肝臓での糖・脂質代謝、種々の臓器でのアポトーシス（細胞の自然死）の抑制や細胞増殖に必須の酵素。

(3) 活性型 Akt

Akt は PI3K によって活性化され、糖代謝やアポトーシスの抑制を調節する酵素である。活性型 Akt は PI3K の作用がなくても常時活性化されている Akt の変異体。

【参考文献】

1. Ueki et al. Nature Genetics 38:583-588 (2006)
2. Terauchi et al. Journal of Clinical Investigation 117:246-257 (2007)

【発表雑誌】

Cell Metabolism (12月1日発刊予定)

論文タイトル: Class IA Phosphoinositide 3-Kinase in Pancreatic β Cells Controls Insulin Secretion by Multiple Mechanisms

【注意事項】

報道の解禁時間は**日本時間 12月2日午前2時** (米国東部標準時間: 12月1日午後12時) です。

新聞掲載は**2日朝刊**以降解禁となりますのでご注意ください。

【参照 URL】

Cell Metabolism 誌ウェブページ

<http://www.cell.com/cell-metabolism/home>

《本件に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科

准教授 植木 浩二郎

電話: 03-5800-9140 (直通)

FAX: 03-5800-9139

E-mail: ueki-tky@umin.ac.jp

《取材に関するお問合せ先》

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当: 小岩井、渡部

電話: 03-5800-9188 (直通)

E-mail: pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

【添付資料】

糖尿病における膵β細胞のPI3K低下が引き起こす血糖悪化の悪循環と、それを断ち切る治療法の可能性

