



2025年1月24日

報道関係者 各位

微小環境がインスリンをつくる細胞をふやすことを発見

～インスリンを回復させる糖尿病治療へ～

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、横浜市立大学、アルバータ大学（カナダ）等との共同研究で、組織周囲の微小環境が、体の中でインスリンをつくる膵β（ベータ）細胞を増殖させ、インスリンをふやすために重要なことを明らかにしました。

インスリンは体の中で、血糖値を下げることができるただ1つのホルモンです。膵臓の膵島という組織に存在するインスリンをつくり出す膵β細胞の量が少なくなると、インスリンが不足することで血糖値が高くなり、糖尿病の発症につながるということがわかっています。肥満などのインスリンが効きにくい状態（インスリン抵抗性）では、体の中でインスリンを沢山つくりだし血糖値を下げるために、膵β細胞が増殖してインスリンを補うと考えられていますが、この作用がうまくいかなくなると、インスリンが相対的に不足し糖尿病を発症します。そこで、どのようにして代償的に膵β細胞が増えるのかがわかれば、少なくなった膵β細胞を増やして元に戻すことにより、体の中でインスリンを増やすことができ糖尿病の治療につながります。

これまで、膵β細胞が周囲の微小環境を構成する細胞外マトリックスと呼ばれる構成成分の1つであるFbIn5（フィブリン-ファイブ、Fibulin-5）というタンパク質を分泌することを見出しており、今回、その機能を詳しく調べました。すると、体の中でFbIn5がなくなると、インスリンを作り出す膵β細胞が増えにくくなることが明らかになりました。興味深いことに、体の外に膵β細胞を含む膵島を取り出すと、膵β細胞が増えにくくなる現象はみられなくなりました。そこで、取り出した膵島や膵β細胞で体の中と同様に周囲の微小環境を再現すると、膵β細胞から分泌されたFbIn5が、細胞周囲の微小環境との橋渡しをすることで膵β細胞を増やしていることが明らかになりました。また、FoxM1とPLK1という細胞の分裂を調節する分子がFbIn5による膵β細胞の増加に関与していることもわかりました。

今回発見された、周囲の微小環境を構成するFbln5というタンパク質は、ヒトの膵島においても同様に作られていることが認められました。本研究によって、糖尿病患者さんの体の中では周囲の微小環境が膵β細胞を再生させるためにも大事であることがわかり、インスリンを作り出す新しい糖尿病の治療法開発に貢献すると思われます。

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



1. 本件のポイント

- インスリンをつくりだす膵β細胞が増えないことが糖尿病発症につながる。
- そのため糖尿病治療においてインスリンを作り出す膵β細胞を増やす方法が求められている。
- 体内では膵β細胞の周囲には細胞外マトリックスと呼ばれる構造などの微小環境がある。
- 体外に取り出された膵島では微小環境が失われており解析できなかった。
- 微小環境を再現し細胞外マトリックスが膵β細胞を増やすのに重要であることを発見した。
- 上記の結果は、体内でインスリンを作り出す治療への応用が期待される。

2. 本件の概要

我が国において成人の4人に1人が糖尿病のうたがいがあり、国民病とされています。膵臓の膵島という組織に存在するインスリンを作り出す膵β細胞が増えることができず、結果として容量が減ってしまうことが、加齢や遺伝によっておこる2型糖尿病を発症する原因の1つになると考えられています。そこで、体の中でどのように膵β細胞が増えているかが明らかになれば、糖尿病で相対的に少なくなった膵β細胞を再び増やすことによって、インスリンを体の中で作り出す糖尿病治療につながる事が考えられます。さらに、自分の免疫で膵β細胞が破壊されてしまう1型糖尿病でも、わず

かに膵β細胞が膵臓の中に残っており、体の中で膵β細胞を再び増やすことができれば、インスリンを作り出すことができると期待されています。

体の中では、細胞や組織の周りに「微小環境」と呼ばれる特殊な環境が構築されており、血管や神経、細胞外マトリックスと呼ばれる組織を支えるタンパク質、マクロファージなどの免疫細胞、線維芽細胞などの様々な細胞や分子が存在しています。このような微小環境は、悪性腫瘍（がん）の進行に重要であることは知られていますが、膵β細胞を含む膵島の微小環境の役割については詳しく知られていませんでした。また、多くの場合膵島は、膵臓から微小環境を消化する酵素で分離されてしまっており、これまでの膵島を用いた研究では微小環境が失われていました。

これまで膵β細胞においてグルコキナーゼという酵素が活性化されると、体の中で膵β細胞がふえることがわかっていましたが、その詳しいメカニズムは不明でした。今回、膵β細胞でグルコキナーゼが活性化された時に、組織周囲の微小環境を構築する細胞マトリックスの構成因子の1つであるFbln5（フィブリン-ファイブ, Fibulin-5）というタンパク質が分泌されることに注目し、その機能を詳しく調べました。膵β細胞でFbln5が作られないモデルを作成したところ、体内ではFbln5が無くなることにより、膵β細胞が増えにくくなっていましたが、体の外に取り出した膵島では膵β細胞の細胞増殖は変化を認めませんでした。このことより、膵島周囲の微小環境の存在が重要であることが推測されました。そこで、体内の微小環境を再現するとFbln5による膵β細胞を増やす作用が認められました。グルコキナーゼによるFbln5の発現上昇は、動物モデルの膵島やヒトの膵島でも同様に検出され、FoxM1とPLK1という細胞の分裂を調節する分子がFbln5による膵β細胞の増加に関与していることもわかりました。

現在、膵β細胞を再生するための研究は分離された膵島が主に用いられているため、ほとんどの研究では微小環境の影響が考慮されていません。また膵島移植やiPS細胞などの多能性幹細胞由来の膵島を用いた移植医療や再生医療でも、周囲の微小環境は重要となります。本研究では、インスリンを作り出す膵β細胞そのものが微小環境を構成する細胞外マトリックス分子を作り出し、周辺の微小環境との相互作用することで膵β細胞が増えているという生体内での微小環境の新たな役割が示唆されました。本研究の成果は、糖尿病患者さんの体の中で、効率よく膵β細胞を増やすような新しい再生医療への応用に今後、役立つことが期待されます。

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 : The matricellular protein Fibulin-5 regulates β -cell proliferation in an autocrine/paracrine manner.

・論文著者 : 奥山朋子², 都野貴寛^{1,2}, 井上亮太^{1,2}, 福島説子¹, 京原麻由², 松村あんず¹, 宮下大介², 西山邦幸¹, 高野勇助², 富樫優², 目黒牧子³, 堀家慎一³, 金達也⁴, A. M. James Shapiro⁴, 柳沢裕美⁵, 寺内康夫², 白川 純^{1,2,*}

(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. アルバータ大学臨床膝島研究室、5. 筑波大学生存ダイナミクス研究センター、*責任著者)

・iScience誌 (Cell Press : 米国)

・公開日 : 2025年1月21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 富澤 一未

TEL : 027-220-8822

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