

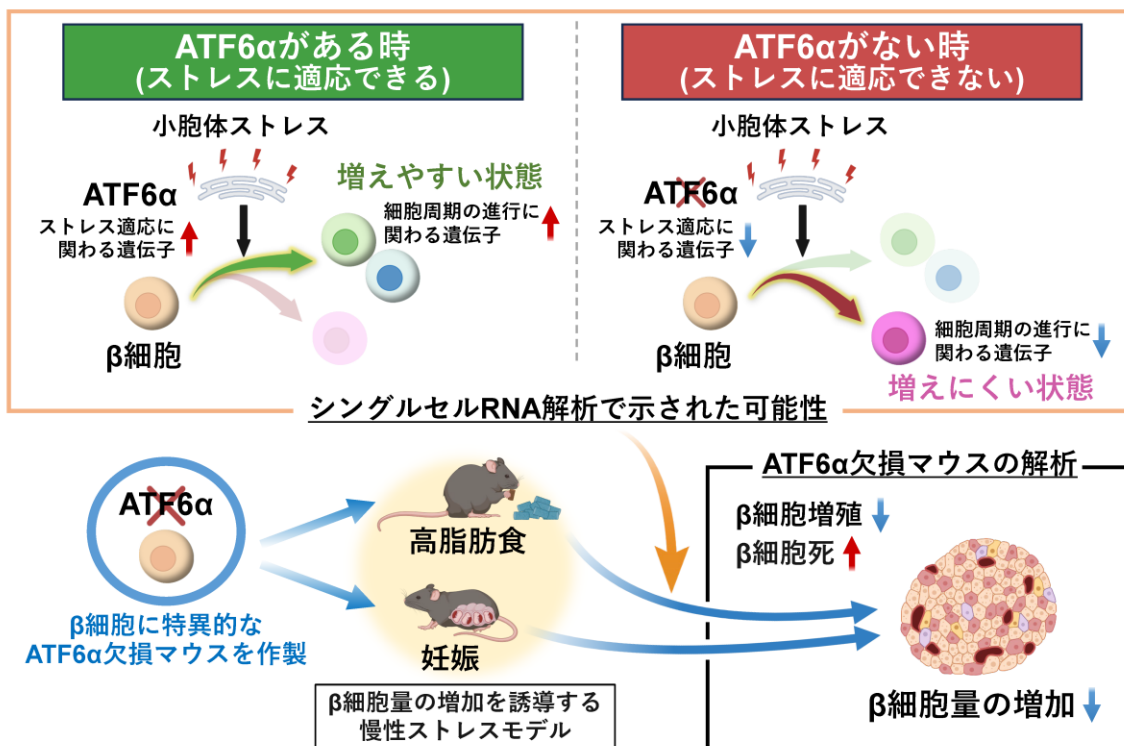
膵β細胞が増えるための新しいしくみを解明

— ストレスへの適応が生存と増殖をうまく調整 —

概要

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 村上隆亮助教、大谷大輔医員、矢部大介教授、稲垣暢也名誉教授らの研究グループは、インスリン（血糖値を下げるホルモン）をつくる膵β細胞（※1）が増えるための新しいしくみを解明しました。糖尿病ではこの細胞が減ってしまい、どうすれば膵β細胞量を回復できるのかが大切な課題です。本研究では、細胞の中でタンパク質の異常に対応する「小胞体ストレス応答（※2）」に關与するATF6α（※3）という分子に注目しました。マウスを用いた解析により、ATF6αは膵β細胞にストレスがかかる状況（高脂肪食や妊娠）で細胞が生き延びて増えるのに必要であることが明らかになりました。さらに、シングルセルRNA解析（※4）の結果、ATF6αがない膵β細胞は高脂肪食のストレスによって「増えにくい細胞状態」になりやすい可能性が示されました。この成果は膵β細胞量が増えるしくみを理解する上で重要な発見であり、将来、膵β細胞量を保護・回復する新しい糖尿病治療法への応用につながることを期待されます。

本研究成果は2026年4月17日に米国の国際学術誌「*Diabetes*」にオンライン掲載されました。



【本研究成果のイメージ図】

転写因子ATF6αは、膵β細胞の状態を慢性ストレスに適応して生存・増殖できるよう『コーディネート』しており、β細胞量の増加に必要なことを明らかにしました。 ※ 図はBioRenderを用いて著者が作成（作成者：大谷大輔）

1. 背景

2型糖尿病では、血糖値を下げるホルモン「インスリン」を分泌する膵β細胞（※1）の量の減少が病気の進行に深く関わります。身体は多くのインスリンが必要になると膵β細胞を増やして対応を図りますが、関わる分子や糖尿病における異常のしくみは十分に解明されていませんでした。一方、インスリンを活発につくる膵β細胞では、タンパク質の品質管理を行う「小胞体ストレス応答（※2）」が重要な意味をもち、糖尿病との関連性が知られているほか、本研究グループの先行研究においてもβ細胞の増殖に関わる可能性が示されていました。そこで、本研究では、小胞体ストレス応答に関わっている分子がどのようなしくみで膵β細胞の量や増殖に影響を及ぼすのかを明らかにすることを目指しました。

2. 研究手法・成果

本研究では、小胞体ストレスへの適応に中心的に関わる分子 ATF6 α （※3）を膵β細胞特異的に欠損させたマウスを作製し、膵β細胞の増殖を誘導する2つの慢性ストレスモデル(高脂肪食、妊娠)で解析を行いました。その結果、いずれのモデルでも ATF6 α 欠損マウスでは膵β細胞の増殖が低下、細胞死（アポトーシス）が増加し、膵β細胞量の増加が抑制される（通常の食事や非妊娠状態ではそのような異常は認めない）ことを明らかにしました（**参考図1**）。次に、培養細胞を用いた実験でも、慢性的に小胞体ストレス状態にある膵β細胞でのみ、ATF6 α の遺伝子発現を抑制すると細胞の増殖が低下し、細胞死が増加しました。逆に、この細胞で ATF6 α の発現を増強すると、細胞死は増加せずに増殖だけが促進されました。これらの結果から、ATF6 α は膵β細胞が慢性ストレスに適応して生存・増殖するための調整役として必要なことが分かりました。さらに、ATF6 α 欠損マウスのシングルセル RNA 解析（※4）から、ATF6 α のない膵β細胞は、高脂肪食により細胞周期の進行に関わる遺伝子発現が低い状態に変化しやすくなる可能性が示されました（**参考図2**）。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、慢性ストレス下の膵β細胞に「生存」「増殖」の両立をもたらす新たなしくみの一端を解明した点に意義があり、ATF6 α を標的とした、膵β細胞量の保護・回復につながる新しい糖尿病治療薬の開発や再生医療への応用につながる可能性があります。一方で、本研究は主にマウスを用いたものであり、ヒトでも同様のしくみが働くか調べる必要があります。また、細胞の増殖を活性化する研究はがん化などのリスクとも関連し、より慎重で精密な検討が必要です。そこで、今後はヒト由来細胞での検証や様々なモデルでの比較・検証を通して、ATF6 α のさらに詳しい働きの解明を目指していきます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学教室を中心に、ヒト生物学高等研究拠点（ASHBi）などとの連携で、日本学術振興会、日本糖尿病学会、JADEC（日本糖尿病協会）、日本糖尿病財団、武田科学振興財団、日本応用酵素協会、未来研究支援財団、藤原記念財団、上原記念生命科学財団、日本IDDMネットワークなどの研究費支援を受けて実施されました。

<用語解説>

※1 膵β細胞

膵臓のランゲルハンス島に存在し、インスリン（血糖値を下げるホルモン）を分泌する細胞。ダイアベティス（糖尿病）ではこの細胞の量や働きが低下し、膵β細胞量の減少が進行すると治療薬の効果にも影響します。

※2 小胞体ストレス応答

小胞体に異常なタンパク質が蓄積した（小胞体ストレスが増加した）際に働く防御のしくみで UPR (unfolded protein response) と呼ばれ、異常タンパク質の修復と分解により小胞体を正常状態に回復させます（適応）が、小胞体ストレスが過度となると細胞死（アポトーシス）が誘導されます。

※3 ATF6 α (Activating transcription factor 6 α)

小胞体ストレス応答を担う 3 つの主要なセンサー分子の 1 つで、主に異常タンパク質の修復や分解に関わる遺伝子の発現を誘導することで細胞の適応と生存に関わり、欠損するとストレス耐性が低下します。

※4 シングルセル RNA 解析

組織や細胞の集団を 1 細胞ずつに分離し、1 つ 1 つの細胞における遺伝子発現を網羅的に測定・解析する手法。細胞の詳しい状態や多様性を調べる目的に適しており、連続的な状態変化を推定することもできます。

<研究者のコメント>

村上 隆亮（京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科学 助教）

慢性ストレス下の膵 β 細胞において小胞体ストレス応答関連分子が「生存」「増殖」の両立をもたらすという新たなしくみの一端を解明し、膵 β 細胞量の回復をもたらす新しい糖尿病治療への可能性を示せたことは大きな一歩です。今後、このしくみの詳細をさらに解明し、糖尿病の根治を視野に入れた革新的な治療法開発への取り組みを進めます。

<論文タイトルと著者>

タイトル： Activating transcription factor 6 α governs stress-adaptive pancreatic β -cell mass expansion by coordinating proliferation and survival

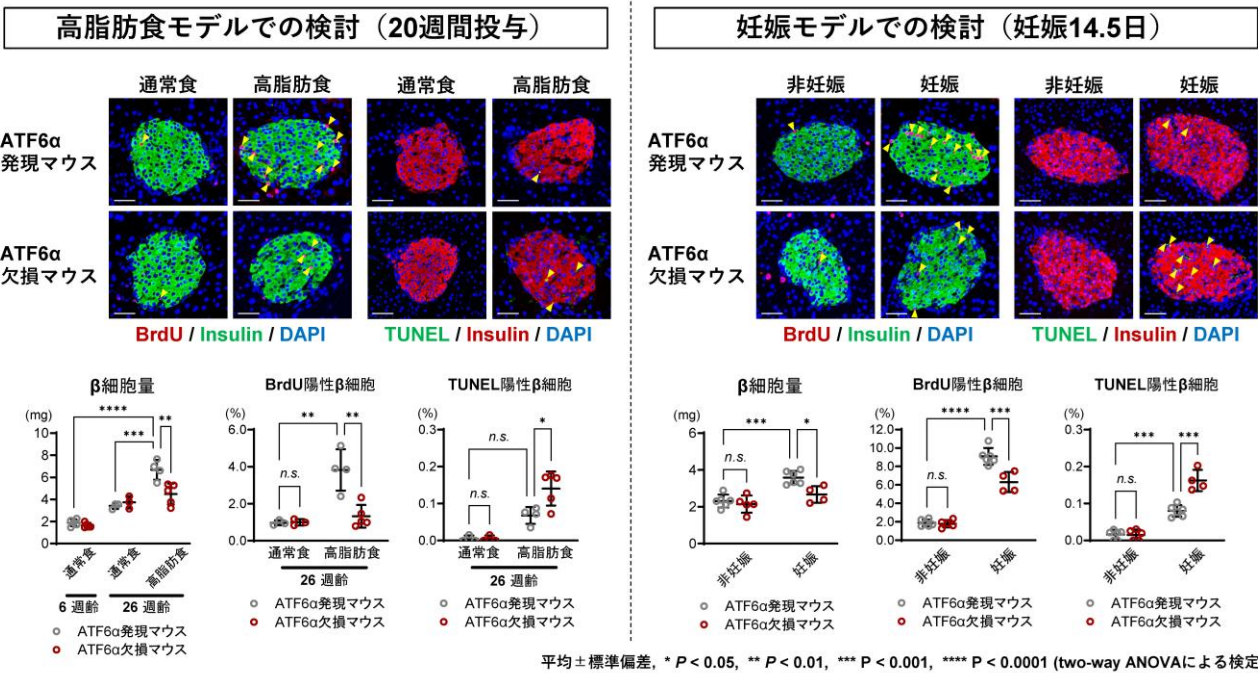
(ATF6 α は膵 β 細胞の増殖と生存を協調的に制御してストレス適応性の膵 β 細胞量増加を司る)

著者： Daisuke Otani, Takaaki Murakami(※責任著者), Muhammad Fauzi, Ainur Botagarova, Sho Sekito, Hisato Tatsuoka, Shinsuke Tokumoto, Ryota Usui, Masahito Ogura, Taro Toyoda, Yasuhiro Murakawa, Daisuke Yabe, Nobuya Inagaki

掲載誌： *Diabetes* DOI : 10.2337/db26-0048

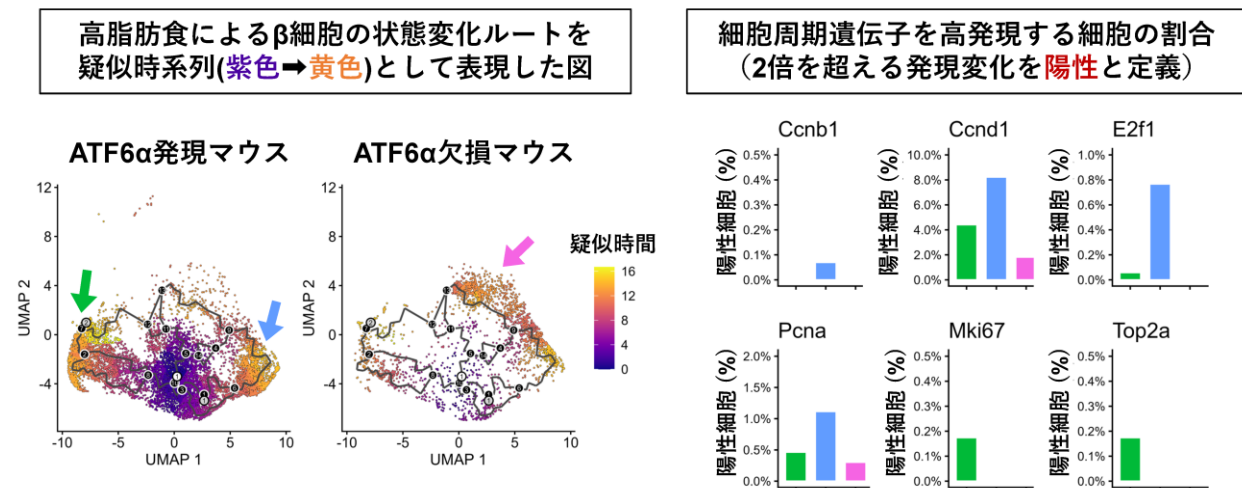
< 参考図表 >

参考図1 膵β細胞特異的ATF6α欠損マウスを用いた膵β細胞量・増殖・細胞死の解析 (免疫染色)



インスリン陽性細胞(β細胞)に占める BrdU(増殖指標), TUNEL(細胞死/アポトーシス指標)陽性細胞の割合を算出。ATF6α欠損マウスでは高脂肪食や妊娠で増殖の低下、細胞死の増加、膵β細胞量増加の抑制を認める。

参考図2 高脂肪食によるβ細胞状態変化にATF6α欠損がもたらしうる影響 (シングルセルRNA解析)



ATF6α欠損マウスの膵β細胞は、高脂肪食負荷により細胞周期遺伝子の発現が低い(増殖しにくい)状態への到達が増加する。