

膵臓と肝臓をつなぐ血糖調節のしくみを解明

—2 型糖尿病の複雑な病態から新治療へ—

概要

京都大学大学院医学研究科の村上隆亮助教、ムハンマド・ファウジ博士研究員、矢部大介教授らの研究グループは、膵臓と肝臓に共通して働くタンパク質 CA8※1 が、IP3R1※2 を介する細胞内カルシウムシグナルの強さを調節し、食後のインスリン分泌と空腹時の肝糖産生※3 をともに制御することを明らかにしました。CA8 を欠くマウスでは両者が同時に増加し、肥満・2 型糖尿病モデルでは CA8 が膵島で増加する一方、肝細胞では減少するという逆方向の変化を示しました。さらに、肝臓で CA8 を回復させると過剰な糖産生と空腹時血糖が抑えられました。これらの結果は、2 型糖尿病では膵臓と肝臓で同じ調節因子が異なる方向に変化し、インスリン分泌低下と過剰な肝糖産生という複数の異常が重なり合うことを示しています。本成果は、糖尿病の病態が複雑で治療が難しい理由の一端を明らかにするものであり、今後、膵臓と肝臓を一つの血糖調節システムとして捉え、それぞれの病態に応じて適切に制御する新たな糖尿病治療の開発につながることで期待されます。

本研究成果は、2026 年 10 月 9 日午後 2 時（米国東部標準時）に米国の国際学術誌「*Science Advances*」にオンライン掲載されました。

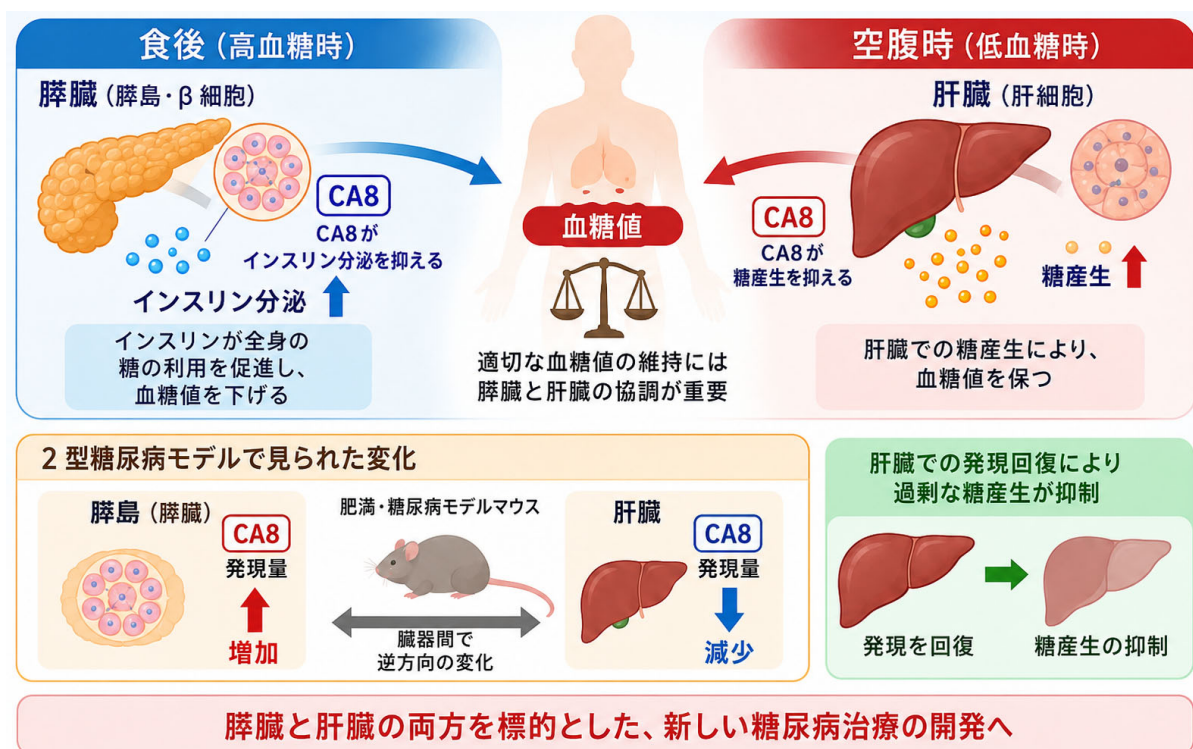


図1 膵臓と肝臓が協調して血糖を維持する仕組みと、2 型糖尿病モデルでみられた臓器間の逆方向の変化。食後は膵 β 細胞からのインスリン分泌、空腹時は肝臓からの糖産生が血糖値を調節します。2 型糖尿病モデルでは CA8 が膵島で増加し肝臓で減少し、インスリン分泌低下と過剰な肝糖産生を同時に招く可能性が示されました。肝臓で CA8 を回復させると過剰な糖産生が抑えられました。本成果は、膵臓と肝臓の相互関係を踏まえ、それぞれの病態に応じて適切に制御する新たな治療戦略の可能性を示します。（作成：研究グループ／図版作成支援：OpenAI ChatGPT [GPT-5.6 Sol]）

1. 背景

血糖値は、食事をした後には膵臓の β 細胞から分泌されるインスリンによって下げられ、空腹時には肝臓から糖が供給されることで一定の範囲に保たれています。2 型糖尿病では、インスリン分泌の低下と、肝臓からの糖産生が十分に抑えられないことが同時に起こり、高血糖につながります。こうした複数臓器の異常が重なり合うことが病態を複雑にし、治療を難しくする要因の一つと考えられます。このため、膵臓と肝臓を別々に考えるだけでなく、両者をつなぐ共通の調節機構を理解することが重要です。

細胞内のカルシウムシグナルは、膵 β 細胞のインスリン分泌にも、肝細胞の糖産生にも重要です。なかでも小胞体に存在する IP3R1 は、細胞内にカルシウムを放出するチャンネルとして両方の細胞で働きます。一方、CA8 は炭酸脱水酵素ファミリーに属しながら酵素活性を持たず、IP3R1 に結合してその働きを抑えることが神経系などで知られていました。しかし、CA8 が膵島や肝臓の代謝機能を実際に制御するのか、また 2 つの臓器の血糖調節を共通の仕組みで結びつけるのかは分かっていませんでした。

2. 研究手法・成果

(1) CA8 を欠くと、インスリン分泌と肝糖産生※3 の両方が増加

研究グループは、Car8 遺伝子に自然発生変異をもつ CA8 欠損マウス (Car8^{w^dl} マウス) を用いて、個体レベルの糖代謝と、単離した膵島・肝細胞の機能を解析しました。CA8 欠損マウスでは、ブドウ糖負荷後のインスリン分泌が増え、血糖上昇が抑えられました。一方で、ピルビン酸負荷では血糖上昇が大きく、肝臓からの糖産生が亢進していることが示唆されました。単離膵島ではグルコース刺激によるインスリン分泌が増え、単離肝細胞では糖産生が増加しました。肝細胞に CA8 を再び発現させると糖産生は正常化し、CA8 が細胞内で直接作用していることが確認されました。

(2) 膵 β 細胞と肝細胞で共通する「CA8-IP3R1-カルシウム」経路を同定

カルシウムイメージングにより、CA8 を欠く膵島と肝細胞では刺激に応じた細胞内カルシウム上昇が増強することが分かりました。この増強は IP3 受容体阻害薬で消失し、肝細胞では IP3R1 を遺伝学的に抑制しても CA8 欠損による糖産生増加が消失しました。また、IP3 産生の指標には大きな変化がみられなかったことから、CA8 は上流のシグナルを増減させるのではなく、IP3R1 が既存の IP3 刺激にどの程度反応するかを調整する「調整弁」として働くことが示されました。つまり、同じ分子機構が膵 β 細胞ではインスリン分泌、肝細胞では糖産生という異なる生理作用を調節していました。

(3) 慢性的なグルカゴン刺激への適応に CA8 が関与

肝細胞をグルカゴンまたは長時間作用型グルカゴンアナログで 24 時間刺激すると、CA8 の発現が増加しました。通常の肝細胞では、この慢性刺激の後に急性グルカゴン刺激へのカルシウム応答と糖産生が弱まりましたが、CA8 欠損肝細胞ではこの適応がみられませんでした。CA8 が、長時間のグルカゴン刺激に対して肝臓が過剰に反応し続けないための負のフィードバック機構の一部を担う可能性が示されました。これは、近年開発が進むグルカゴン作用を含む代謝治療薬の作用を理解する上でも重要な知見です。

(4) 2 型糖尿病モデル (ob/ob マウス※4) では CA8 が膵島と肝臓で逆方向に変化

肥満・2 型糖尿病モデルである ob/ob マウスでは、CA8 は膵島で増加する一方、肝細胞では減少していました。公開 RNA シーケンスデータを用いた高脂肪食負荷マウスの再解析でも、膵島で増加、肝臓で減少という同様のパターンが確認されました。膵島で CA8 が増えることはインスリン分泌低下に、肝臓で CA8 が減ることは糖産生亢進につながる可能性があります。実際に ob/ob マウスの肝臓で CA8 発現を回復させると、空腹時血糖とピルビン酸負荷後の血糖上昇が低下し、過剰な肝糖産生が抑えられました。ただし、経口ブドウ糖負荷試験全体は有意には改善せず、全身の血糖調節には膵島を含む複数臓器の協調が必要であることも示されました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、膵 β 細胞と肝細胞という異なる臓器において、CA8 が共通の IP3R1 依存性カルシウムシグナルを抑えることで、インスリン分泌と肝糖産生をそれぞれ調節することを示しました。さらに 2 型糖尿病モデルでは、この共通の制御軸が膵島と肝臓で逆方向に変化し、膵島ではインスリン分泌低下、肝臓では糖産生亢進という異なる異常に結びつく可能性が示されました。これは、これまで別々に捉えられがちだった複数臓器の異常が、共通する分子機構の臓器ごとに異なる変化によって同時に生じ得ることを示すもので、2 型糖尿病の病態が複雑で治療が難しい理由の一端を明らかにする知見です。

一方、本成果は、膵臓と肝臓を一つの血糖調節システムとして捉えることで、新たな治療戦略につながる可能性も示しています。CA8 は膵 β 細胞ではインスリン分泌を抑え、肝細胞では糖産生を抑えるため、全身で一律に増減させるのではなく、膵臓と肝臓の相互関係を踏まえたうえで、それぞれの病態に応じて適切に制御することが重要です。今後は、組織特異的・誘導可能なモデルを用いた検証や標的送達技術の開発を進め、インスリン分泌の改善と過剰な肝糖産生の抑制を両立する、より精密で革新的な 2 型糖尿病治療につなげることを目指します。

なお、本研究の肝臓に関する生理学的検証は主としてマウスで行われました。ヒト肝細胞で CA8 が生理的にどの程度発現し、糖尿病でどのように変化するかについては、現在のデータベース間でも結果が一致していません。ヒト肝細胞由来 HepG2 細胞では CA8 の導入により糖産生が抑制されましたが、これはヒト生体内で同じ CA8 経路が働くことを直接示すものではありません。今後、ヒト組織・細胞を用いた検証が必要です。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、金原一郎記念医学医療振興財団、JSPS 科研費 (24K19287)、日本糖尿病学会、武田科学振興財団、日本糖尿病協会、日本応用酵素協会、藤原記念財団、上原記念生命科学財団などの支援を受けて実施しました。また、本研究で用いた NNC 25-0926 および NNC 9204-0043 は Novo Nordisk 社から提供を受けました。

<用語解説>

※1 CA8 (Carbonic anhydrase VIII) : 炭酸脱水酵素ファミリーに属するタンパク質ですが、一般的な炭酸脱水酵素にみられる酵素活性を持ちません。IP3R1 に結合し、細胞内カルシウム放出を抑える調節因子として知られています。

※2 IP3R1 (イノシトール 1,4,5-三リン酸受容体 1) : 細胞内の小胞体膜に存在するカルシウムチャネルです。IP3 という情報伝達物質が結合すると、小胞体に蓄えられたカルシウムを細胞質へ放出します。

※3 肝糖産生 : 肝臓がグリコーゲン分解や糖新生によって糖をつくり、血液中へ供給する働きです。空腹時の血糖維持に不可欠ですが、2 型糖尿病では過剰になることがあります。

※4 ob/ob マウス : 食欲やエネルギー代謝を調節するレプチンを欠損し、肥満と高血糖を示すため、肥満関連 2 型糖尿病の研究に広く用いられるモデルマウスです。

<研究者のコメント>

「2 型糖尿病では、膵 β 細胞のインスリン分泌低下と肝臓の糖産生亢進が同時に存在します。今回、両者を調節する共通のシグナル制御因子が、糖尿病では膵臓と肝臓で逆方向に変化することが分かりました。これは、糖尿病の病態が複雑で治療が難しい理由の一端を示す発見です。膵臓と肝臓を一つの血糖調節システムとして捉え、それぞれの病態に応じて適切に働きかける新しい治療法の開発につなげたいと考えています。」(村上隆亮)

<論文タイトルと著者>

タイトル : Carbonic anhydrase VIII regulates IP3R1-dependent Ca^{2+} signaling to coordinate insulin secretion and hepatic glucose production

日本語訳 : 炭酸脱水酵素 VIII は IP3R1 依存性カルシウムシグナルを調節し、インスリン分泌と肝糖産生を協調制御する

著 者 : Muhammad Fauzi, Takaaki Murakami, Ryota Usui, Ainur Botagarova, Daisuke Otani, Kentarou Sakaki, Shinsuke Tokumoto, Toshinori Imaizumi, Hisato Tatsuoka, Masahito Ogura, Jonathan Campbell, Nobuya Inagaki, Daisuke Yabe

掲 載 誌 : *Science Advances* DOI : 10.1126/sciadv.aeh4948