

糖尿病の治療につながるインスリン 分泌小胞の輸送メカニズムを解明

研究成果のポイント

○膵臓 β 細胞のインスリン分泌小胞の細胞内輸送にプロトンポンプが関与することを明らかにしました。

○インスリンは、血糖値の調節に重要であり、糖尿病の治療法開発への発展が期待されます。

研究背景

インスリンは、高血糖時に膵臓ランゲルハンス島 β 細胞から分泌され、血糖値を低下させるホルモンです。2型糖尿病の原因の一つは、インスリンの分泌障害であり、インスリン分泌のメカニズムの解明は、同疾患の予防・治療につながると期待されます。 β 細胞

では血糖値（血液中のグルコース濃度）の上昇により、インスリンを含有する小胞（インスリン分泌小胞）が細胞膜と融合しインスリンを分泌します。このようにインスリンを分泌するためには、細胞内でインスリン分泌小胞が細胞膜に向かって輸送される必要がありますが、詳細なメカニズムはわかっていませんでした。

研究内容と成果

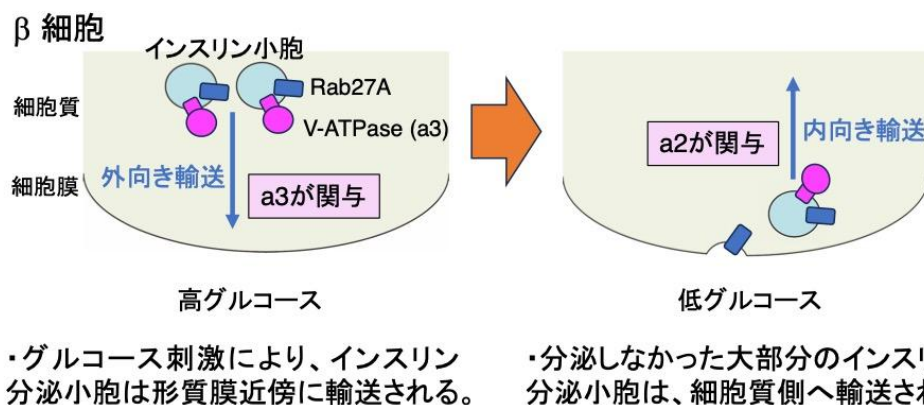
岩手医科大学薬学部の關谷瑞樹准教授、中西（松井）真弓教授、高橋巖特任講師、那谷耕司名誉教授、岩手医科大学生命科学研究技術支援センターの花坂智人技師長、石山（松浦）絵里技術員、国際医療福祉大学医学部の松元奈緒美助教、明治薬科大学の荒木信講師、熊本大学医学部の若山友彦教授からなる研究グループは、マウス膵臓 β 細胞由来の培養細胞において、グルコース濃度を高くすると、インスリン分泌小胞が細胞膜側（外向き）へ輸送され、グルコース濃度を元に戻すと、インスリンを分泌しなかった小胞が細胞内側（内向き）へ輸送されることを発見しました（図参照）。

さらに、このインスリン分泌小胞の双方向の輸送に液胞型 ATPase（V-ATPase）というタンパク質が重要な役割を持つことを見出しました。V-ATPase は、膜を介してプロトン（水素イオン）を運ぶことにより酸性環境を形成するプロトンポンプです。サブユニットと呼ばれる多くの部品からできており、プロトンの輸送路を形成する α サブユニットに

は少しずつ構造が異なる $\alpha 1 \sim \alpha 4$ の 4 種類が存在します。当研究グループは、 β 細胞において V-ATPase の $\alpha 3$ サブユニットは、インスリン分泌小胞の外向きの輸送に関与することを示しました。一方 $\alpha 2$ サブユニットは、インスリン分泌小胞の内向きの輸送に関与していました。また、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ が、インスリン分泌小胞の輸送に必須な Rab27A と呼ばれるタンパク質に結合することも見出しました。以上の結果から、V-ATPase はインスリン分泌小胞の輸送因子と結合することで外向き・内向きの輸送に関与し、インスリン分泌の調節に寄与していると考えられます（図参照）。実際に β 細胞で $\alpha 2$ サブユニットの量を人為的に低下させることで、インスリン分泌量を増加させることにも成功しました。

本研究は、プロトンの輸送を行う V-ATPase が、インスリン分泌小胞の外向き・内向き輸送という一見関連性のない生命現象に関与するという大変興味深い発見です。また本研究で明らかにしたインスリン分泌小胞の輸送メカニズムを標的とした医薬品は開発されておらず、2 型糖尿病の新たな治療法の開発につながると期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金を受けて行われました。



(図) V-ATPase によるインスリン分泌小胞の輸送メカニズム

論文情報

論文名 The α subunit isoforms of V-ATPase are involved in glucose-dependent trafficking of insulin granules

著者名 關谷瑞樹¹、中西（松井）真弓¹、松元奈緒美²、高橋巖¹、花坂智人³、石山（松浦）絵里³、荒木信⁴、若山友彦⁵、那谷 耕司¹

（¹岩手医科大学薬学部、²国際医療福祉大学医学部、³岩手医科大学生命科学研究技術支援センター、⁴明治薬科大学、⁵熊本大学医学部）

雑誌名 Scientific Reports サイエнтиフィック リポーツ (Nature Publishing)

DOI doi: 10.1038/s41598-025-02997-7

<https://www.nature.com/articles/s41598-025-02997-7>

オンライン公表日時 25 年 5 月 30 日（月）

問い合わせ先

岩手医科大学薬学部生物薬学講座機能生化学分野

准教授 關谷瑞樹

教授 中西（松井）真弓

電話 019-651-5111

メール sekiya@iwate-med.ac.jp（關谷）、nakanim@iwate-med.ac.jp（中西）