



配信先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

2025 年 10 月 29 日

大阪公立大学

東京医療保健大学

糖尿病予備群ラットで血糖値上昇ホルモンの働きを検証 肝細胞からブドウ糖が過剰に産出される仕組みが明らかに

<ポイント>

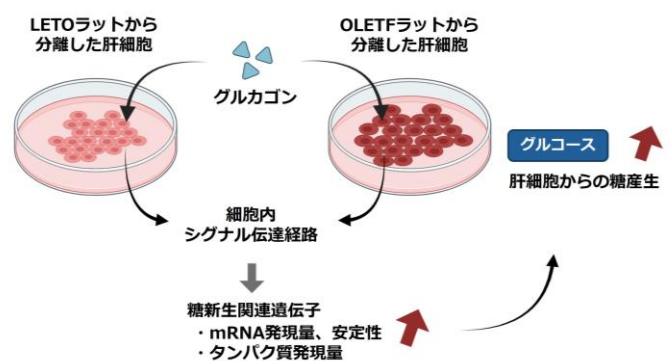
- ◇糖尿病進展の要因として、近年、血糖値を上昇させるホルモンのグルカゴン※¹の働きが注目されている。
- ◇糖尿病のモデル動物である OLETF ラット※²を用い、糖尿病発症前段階の肝細胞においてインスリン※³およびグルカゴンの作用による糖質の利用や産生の変化を解析。
- ◇グルカゴンが肝細胞に作用することによって、糖新生※⁴に関わる遺伝子の mRNA 発現量とグルコース（ブドウ糖）の産生量が顕著に増加。
- ◇糖新生に関わる遺伝子の mRNA の半減期※⁵が長くなり、mRNA の安定性※⁶が進んでいることが判明。

<概要>

糖尿病が進行する要因として、血糖値を低下させるホルモンであるインスリンの機能不全だけでなく、血糖値を上昇させるホルモンであるグルカゴンの働きにも注目が集まっています。グルカゴンは空腹時などの血糖値が低い状態の時に分泌され、肝臓での糖新生を促進させることで血糖値を上昇させます。これまで、糖尿病の症状が現れる前段階の肝臓でのインスリンやグルカゴンの異常や、その分子基盤は十分に解明されていません。

大阪公立大学大学院生活科学研究科の出口 美輪子特任助教、福村 智恵教授、金 東浩准教授、東京医療保健大学の細田 明美准教授らの共同研究グループは、糖尿病のモデル動物である OLETF ラットを用い、糖尿病発症前段階の肝細胞においてインスリンやグルカゴンの作用による糖質の利用や産生の変化を解析しました。その結果、グルカゴンの作用により、正常なラットの肝細胞に比べて、糖新生に関わる遺伝子の mRNA 発現量が顕著に増加していることが分かりました。また肝細胞内でのグルコースの産生量も有意に増加しました。さらに、糖新生に関わる遺伝子の mRNA の半減期が長くなり、mRNA の安定性が進んでいることが示されました。本研究結果により、糖尿病発症の遺伝素因をもつ場合、発症前段階から、グルカゴンに対する過剰な反応と mRNA 安定性の異常が共存し、肝臓での糖新生を活発化させていることが明らかになりました。今後、グルカゴンの作用や mRNA 安定性を標的とした新しい糖尿病治療法の開発への貢献が期待されます。

本研究成果は、2025 年 9 月 10 日に国際学術誌「Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry」にオンライン掲載されました。



<研究者からのコメント>

2 型糖尿病は、食生活や運動不足などの生活習慣が深く関わる病気で、さまざまな合併症を引き起こし、医療費の負担も大きくなります。本研究は糖尿病の早期発見や予防に役立ち、健康を保つだけでなく医療費の軽減にも貢献できると期待されます。



左から金准教授、出口特任助教、福村教授、細田准教授

<研究の背景>

糖尿病は、血糖値（血液中のグルコースの濃度）が高い状態が続く病気です。糖尿病の中でも遺伝的な要因と生活習慣が複雑に絡み合う 2 型糖尿病が全糖尿病患者の約 90%を占め、その数は世界中で増加し続けています。糖尿病進展の主要因は、血糖値を低下させるホルモンであるインスリンが正常に働かなくなるインスリン抵抗性と、インスリンを分泌する膵β細胞の機能低下とされていますが、さらに近年、膵α細胞から分泌されるホルモンであるグルカゴンにも注目が集まっています。グルカゴンは空腹時などの血糖値が低い状態の時に分泌され、肝臓での糖新生を促進させることで血糖値を上昇させるホルモンです。これまで、空腹時の高グルカゴン血症や食後のグルカゴン抑制不全が肝臓での糖産生を増大させ、持続的な高血糖をもたらすことが分かってきています。一方で、糖尿病の明確な症状が現れる前段階での肝臓における血糖調節ホルモンであるインスリンやグルカゴンの異常や、その分子基盤は十分に解明されていません。

<研究の内容>

本研究では、ヒト 2 型糖尿病を自然発症するモデル動物として確立している OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ラットを用い、糖尿病発症前段階の肝細胞が、インスリンやグルカゴンに反応して起こす変化を解析しました。OLETF ラットと対照の正常動物（遺伝的背景は同じだが病気を発症しない）である LETO (Long-Evans Tokushima Otsuka) ラットから肝細胞を分離し、インスリンおよびグルカゴンが作用している状態での遺伝子発現を解析しました。主な結果は以下の通りです。

1. グルカゴンの作用によって、糖新生に関わる遺伝子の mRNA（遺伝子の設計図を運ぶメッセージ分子）の発現が、OLETF ラット由来の肝細胞で顕著に促進した。
2. 糖新生に関わる遺伝子の mRNA の発現促進に伴い、mRNA から作られるタンパク質の発現や、肝細胞からの糖産生量も増加した。
3. 糖新生に関わる遺伝子の mRNA の半減期が OLETF ラットの肝細胞で延長した。

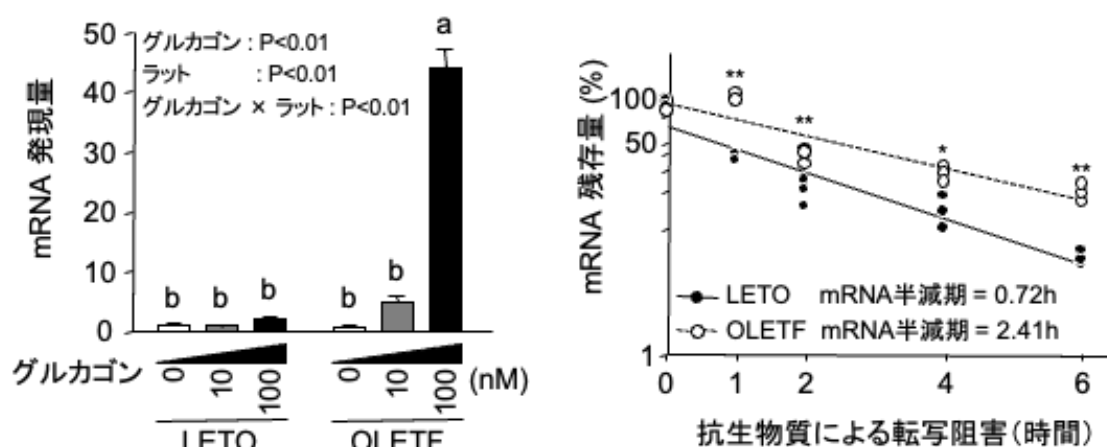


図 1. グルカゴンの作用による糖新生関連遺伝子の mRNA の発現量と安定性

以上から、糖尿病の遺伝素因を有する場合、明らかな代謝異常を発症する前から、グルカゴンに対する肝細胞の反応性が高まることが分かりました。さらに、mRNA 安定性の異常が共存した結果、肝臓での糖新生を過剰に惹起していることも明らかになりました。

<期待される効果・今後の展開>

本研究は、2型糖尿病の発症に先行して起こる現象の分子基盤の一端を明らかにしました。これらの成果は、糖尿病が発症する前に身体の変化を見つけ出し予防に繋げる、という糖尿病の早期診断への応用が可能になると期待されます。また本研究では、生体内の恒常性維持における役割が注目されている mRNA の安定性という仕組みが糖代謝の恒常性にも関わっているという新しい知見を得ることができました。

今後は 2 型糖尿病の治療のターゲットとして、インスリンだけでなく新たにグルカゴンに対する作用や mRNA の安定性を調節することが重要になると考えられます。mRNA 安定性に関与する分子の同定や、これを制御する仕組みの解明を進め、グルカゴン作用や mRNA 安定性を標的とした新しい糖尿病治療法の開発を目指します。

<資金情報>

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（第 23247045 号および第 19500684 号）ならびに大阪公立大学戦略的研究費の支援を受けました。

<用語解説>

- ※1 グルカゴン：膵臓の α 細胞から分泌されるホルモンで、血糖値が低下したときに肝臓で糖新生を促進し、血糖を上昇させる働きを持つ。
- ※2 OLETF ラット：2 型糖尿病研究に広く使われるモデル動物。OLETF ラットは自然発症的に糖尿病の症状が現れ、LETO ラットは正常対照群として比較に用いられる。
- ※3 インスリン：膵臓の β 細胞から分泌されるホルモンで、血糖を細胞に取り込ませて血糖値を下げる。グルカゴンと拮抗して血糖の恒常性を維持する。
- ※4 糖新生：絶食時や糖質が不足したときに、脂質・アミノ酸・乳酸などからグルコースを新たに合成する代謝経路。血糖値を維持するために重要な反応だが、過剰になると高血糖を引き起こす。
- ※5 mRNA の半減期：mRNA の量が半分に減少するまでにかかる時間。
- ※6 mRNA の安定性：遺伝子の情報を伝える mRNA がどの程度壊れずに存在できるかを示す性質。定量的に表す指標のひとつとして mRNA の半減期の値が使用される。近年は代謝異常や疾患との関連が注目されている。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry

【論文名】 Augmented glucagon-induced gluconeogenesis in primary hepatocytes from Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats

【著者】 Miwako Deguchi, Akemi Hosoda, Tomoe Fukumura, Shigeru Saeki, DongHo Kim

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1093/bbb/zbaf133>

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院生活科学研究科
特任助教 出口 美輪子（でぐち みわこ）

TEL : 06-6167-1297

E-mail : deguchi@omu.ac.jp

【報道に関する問い合わせ先】

大阪公立大学 広報課

担当：谷

TEL : 06-6967-1834

E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp

東京医療保健大学 入試広報部

担当：山本

TEL : 03-5779-5071

E-mail : nyushi-koho@thcu.ac.jp