

2025 年 5 月 26 日

大阪公立大学

糖尿病の発症に関わる遺伝子を新たに発見 発症メカニズムの一端を解明、早期診断法や治療法開発へ一歩

<概要>

日本では、およそ 6 人に 1 人が糖尿病または糖尿病予備群に該当するとされており、糖尿病は一度発症すると完治が困難な疾患であることから、発症の予防が極めて重要です。糖尿病は、膵臓内のインスリン分泌細胞（ β 細胞）が過食などによるストレスにより損傷を受け、インスリンの分泌量が減少することで発症します。そのため、糖尿病の予防には、 β 細胞が損傷を受けるメカニズムの解明が不可欠です。

大阪公立大学大学院農学研究科の原田 直樹准教授、山地 亮一教授らと、大手前大学、東京大学、The Lundquist Institute at Harbor UCLA Medical Center、UCLA デヴィッド・ゲフィン医科大学院らの共同研究グループは、過食によるストレスによって β 細胞内で発現量が増加する遺伝子の一つを特定。この遺伝子の発現量増加が β 細胞に損傷を与え、その結果としてインスリンの分泌量低下や糖尿病の発症に繋がることを明らかにしました。また、この遺伝子の発現を抑制することで、過食によるストレスを加えても β 細胞の損傷が抑えられ、糖尿病の発症を防げることを、培養細胞およびモデルマウスを用いた実験により明らかにしました。本成果は、糖尿病の発症メカニズムの解明に繋がるとともに、将来的な糖尿病の早期診断法や治療法の開発に貢献することが期待されます。

本研究成果は、2025 年 5 月 21 日に国際学術誌「Journal of Biological Chemistry」のオンライン速報版に掲載されました。

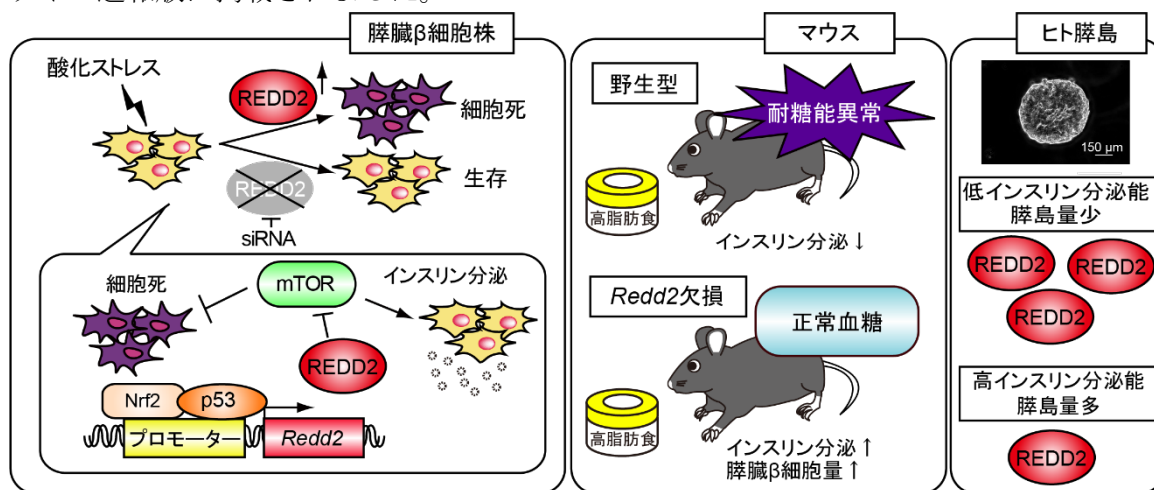


図 1 酸化ストレス環境での REDD2 の発現誘導と膵臓 β 細胞における機能

私たちは、代謝異常によって引き起こされる生活習慣病の予防を目指して研究を行っています。本研究成果は、共同著者である大学院生の熱意と精力的な活動が結実したものです。



原田 直樹准教授

<研究の背景>

生活習慣病の一つである 2 型糖尿病の罹患者は世界中で増加しており、科学的に裏付けられた予防方法の確立が期待されています。そのためには、発症メカニズムの全容を明らかにすることが必要です。インスリンを分泌する膵臓β細胞は、食生活の乱れによって生じる酸化ストレスに弱く、細胞がダメージを受けることで、インスリンを分泌する機能が低下します。特に、日本人を含むアジア人は膵臓β細胞の機能が低いことが知られていますが、そのメカニズムは未だ十分に明らかになっていません。

<研究の内容>

本研究では、膵臓β細胞がストレスを受けた際に発現が増加する遺伝子産物 **regulated in development and DNA damage response 2 (REDD2/DDiT4L/Rtp801L)** に着目。膵臓β細胞に酸化ストレスが加わると、REDD2 は転写因子 Nrf2 や p53 の標的遺伝子として発現量が増加し、β細胞の生存や機能に重要なシグナル伝達を阻害することが明らかになりました。さらに、REDD2 を全身または膵臓β細胞特異的に欠損させたマウスを用いた実験により、REDD2 が膵臓β細胞の細胞死を促進し、インスリン分泌の低下および耐糖能の異常を引き起こすことを見出しました。加えて、ヒト膵島のデータベースを用いた解析から、REDD2 の発現量がインスリン分泌能や膵島量と負の相関を示すことが明らかになり、マウス実験との整合性が示されました (図 1)。

<期待される効果・今後の展開>

本研究により、2 型糖尿病を引き起こす原因遺伝子の一つを明らかにすることができました。今後は、2 型糖尿病の診断マーカーとしての REDD2 の利用や、REDD2 を標的とした薬剤や機能性食品の開発に繋がることが期待されます。

<資金情報>

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科研費 基盤研究 B (19H02913、22H02289、25K01971)、挑戦的研究 (萌芽) (21K19093) からの支援を受けて実施しました。

<掲載誌情報>

【発表雑誌】 Journal of Biological Chemistry

【論文名】 Nrf2- and p53-inducible REDD2/DDiT4L/Rtp801L confers pancreatic β-cell dysfunction, leading to glucose intolerance in high-fat diet-fed mice

【著者】 Yukiho Yamada, Natsuho Urakawa, Hisato Tamiya, Shuya Sakamoto, Hiroki Takahashi, Naoki Harada, Tomoya Kitakaze, Takeshi Izawa, Shigenobu Matsumura, Eiji Yoshihara, Hiroshi Inui, Tomoji Mashimo, and Ryoichi Yamaji

【掲載 URL】 <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2025.110271>

【研究内容に関する問い合わせ先】

大阪公立大学大学院農学研究科
准教授 原田 直樹 (はらだ なおき)
TEL : 072-254-9454
E-mail : naoki.harada@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：竹内
TEL : 06-6967-1834
E-mail : koho-list@ml.omu.ac.jp