

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名：糖代謝恒常性を維持する細胞機能の制御機構

2. 研究代表者：清野 進（神戸大学大学院医学研究科 教授）

3. 研究概要

糖代謝は生命維持に不可欠な生体反応であり、膵臓ランゲルハンス島（膵島）は糖代謝の恒常性を維持する最も重要な器官であるが、その働きが低下すると糖尿病が引き起こされる。本研究では、糖尿病などの糖代謝異常の原因究明だけでなく新たな診断法や治療法の開発に貢献することを目指し、膵島の包括的なメタボローム解析から、膵島機能がどのように制御されているかを明らかにする。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

糖代謝の恒常性の維持の制御機構の解明を目指し、膵島機能の制御機構、膵島細胞の再生制御機構、代謝異常と膵島機能異常との関係の3点から研究が進められている。cAMP センサーである **Epac2** が糖尿病治療薬のスルホニル尿素薬によって直接活性化されることや、**Epac2** と結合する **Rim2 α** がインスリン顆粒の開口放出において重要な役割を果たすとともに **Epac2** を介したインスリン分泌の増強に必須であることを明らかにした。さらに、新たに樹立した膵 β 細胞株を用いたメタボローム解析から、cAMP シグナルによるグルコース応答性インスリン分泌の増強にはリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルが必須であること、並びに細胞間相互作用が cAMP シグナルを増強することを発見した。膵島のリン脂質のメタボローム解析により、摂取する脂質量や脂質組成が、膵島のリン脂質組成を変化させること、さらには耐糖能に影響を及ぼしうることを示唆する結果を得た。血清を用いたメタボローム解析から糖尿病の超早期診断に有用なバイオマーカーの同定につながる成果も得られつつある。このように研究は極めて順調に進捗し、論文もレベルの高いジャーナルに着実に発表されている。

4-2. 今後の研究に向けて

インクレチン(cAMP シグナル)が生理的にリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルを介してグルコース代謝と相互作用し、インスリン分泌の増強作用を発揮することを明らかにした成果は、cAMP によるグルコース応答性インスリン分泌増強作用に特定の代謝経路が関与することを始めて示したものであり、今後さらに詳細なメカニズムが解明されることが期待される。**Epac2** の構造解析に基づく新しい糖尿病薬の開発や、血清を用いたメタボローム解析から糖尿病の超早期診断に有用なバイオマーカーの同定など、糖尿病の診断・治療に向けた進展も期待できる。稲垣グループとの連携については、メタボローム解析などで目に見える連携の成果を期待したい。

4-3. 総合的評価

スルホニル尿素薬の新たな標的分子としての **Epac2** の発見とその役割の解明や cAMP シグナルによるグルコース応答性インスリン分泌の増強にはリンゴ酸-アスパラギン酸シャトルが必須であることの発見など、非常にレベルの高い研究成果が得られてきている。スルホニル尿素薬の新たな標的分子としての **Epac2** の発見は、新しい糖尿病薬の開発につながるものであり、今後の発展が期待される。本研究は、膵島機能制御機構の解明という基礎的な成果として優れているのみならず、糖尿病の病態解明と新しい診断・治療につながる研究としても高く評価できる。最近になり、メタボローム解析による成果も目覚ましいものであり、本領域への貢献も大きい。