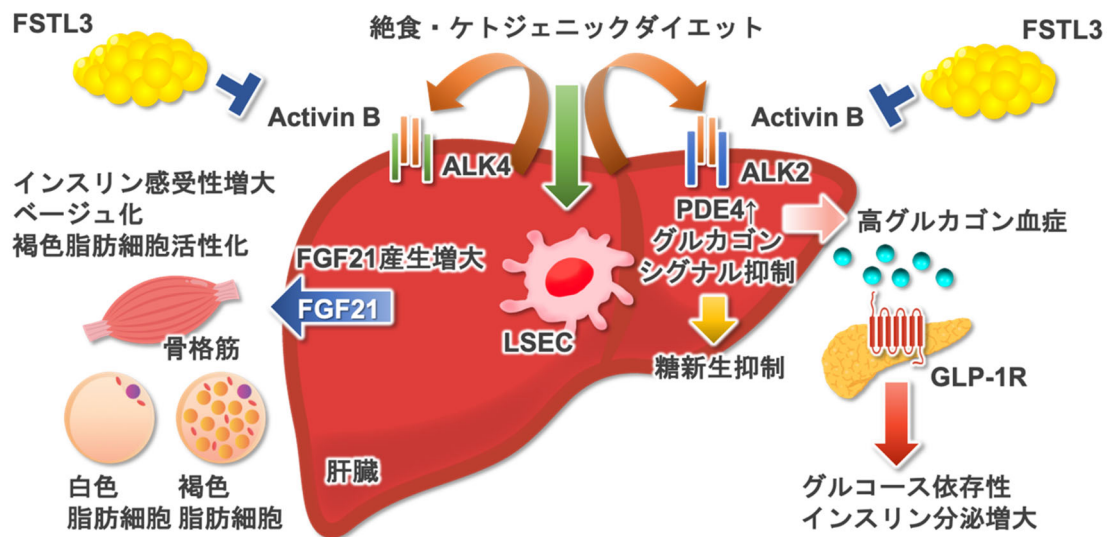


肝臓由来のタンパク質「アクチビン B」が糖代謝を制御する新たな仕組みを発見
——糖尿病のすべての病態を改善できる治療薬開発への期待——

【発表のポイント】

- TGF β スーパーファミリーのひとつであるアクチビン B が肝臓洞内皮細胞において産生され、全身の糖・エネルギー代謝を制御することを発見しました。
- アクチビン B が肝臓の FGF21 産生を亢進させてインスリンの効きを改善し（インスリン感受性）、肝臓でのグルカゴンの働きを阻害して空腹時血糖を低下させ、二次性に増加したグルカゴンが GLP-1 受容体を刺激してインスリン分泌を増加させ食後の血糖上昇を抑制することを明らかにしました。
- 肝臓でアクチビンシグナルを活性化する薬剤を開発できれば、一剤で糖尿病のほぼすべての病態を改善できる治療法を実現できる可能性があります。



【概要】

糖尿病は我が国のみならず全世界的に有病者が増加しており、血管合併症のみならずがんや老年症候群の要因ともなることが明らかになってきており、深刻な公衆衛生課題となっています。こうした中、国立健康危機管理研究機構（JIHS）糖尿病研究センターの植木浩二郎センター長および分子糖尿病医学研究部の小林直樹上級研究員らのグループは、東京大学大学院医学系研究科の山内敏正教授、門脇孝東京大学名誉教授やドイツ・ライプツィヒ大学 Matthias Blüher 教授らとの国際共同研究により、肝臓由来のタンパク質「Activin B」が糖代謝を改善する新たな仕組みを発見しました。Activin B は、肝臓で FGF21 の産生を促進しインスリン感受性を高める一方で、肝臓のグルカゴンに対する反応性（グルカゴン感受性）を低下させることで、血糖を改善するしくみを持つことが明らかになりました。また、肥満に伴いこの作用を阻害するタンパク質である FSTL3 が増加することも示され、糖尿病の新たな治療標的としての可能性が期待されます。

【発表内容】

糖尿病は全世界で約 5 億 4,000 万人が罹患しており、適切な治療が行われない場合、合併症の進行によって寿命の短縮や QOL（生活の質）の低下を引き起こします。なかでも大多数を占める 2 型糖尿病は、膵 β 細胞からのインスリン分泌の低下（インスリン分泌不全）、骨格筋や肝臓などにおけるインスリンの作用の低下（インスリン抵抗性）など複数の病態が複雑に絡み合っています。これらに対処するため近年さまざまな治療薬が開発されていますが、単剤では十分な治療効果を得るのは難しく、重症化する例がしばしば認められます。

本研究グループは、これら複数の病態の“根本的な上流因子”が存在する可能性を念頭に、しばしば糖尿病発症のきっかけになる軽度の肥満から発現が上昇する分子を、ヒト脂肪組織検体を用いた網羅的な遺伝子発現解析により探索しました。その結果、TGF- β スーパーファミリーの拮抗因子として知られる FSTL3 (Follistatin-like 3) が肥満で有意に増加しており、これはアクチビン分子（注 1）の機能阻害を通じて代謝制御に影響する可能性があると考えられました。

そこで、マウスにおいてアクチビンサブユニット (*Inhba*, *Inhbb*, *Inhbc*, *Inhbe*) の発現を解析したところ、*Inhbb* 遺伝子は絶食時やケトジェニック食摂取時に肝臓、中でも肝類洞内皮細胞で顕著に発現増加しており、代謝調節に関与する可能性が示されました。*Inhbb* 遺伝子がコードするタンパク質「アクチビン B (Activin B)」の作用を詳細に検討するため、肥満マウスモデルにおいてアクチビン B を過剰発現させたところ、耐糖能の改善、インスリン感受性の向上、さらにはグルコース応答性インスリン分泌の亢進が認められました。長期の観察においては、体重減少を認め、エネルギー消費の増加、褐色脂肪組織の活性化といったエネルギー代謝の改善も確認されました。

その作用メカニズムを検索した結果、絶食時に肝臓で分泌される代表的なヘパトカイン FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21, 注 2) が、アクチビン B により強く誘導されることが判明しました。さらに FGF21 欠損マウスを用いた検討により、アクチビン B によるインスリン感受性の改善には FGF21 が必要であることが示されました。一方で、耐糖能やインスリン分泌の改善効果は FGF21 非依存的にも存在することが分かり、アクチビン B には複数の経路による代謝調節作用があると考えられました。

さらに、インスリン分泌不全の 1 型糖尿病モデルマウスにおいても、アクチビン B は血糖降下作用を示しました。一方で、アクチビン B 欠損マウスでは肝糖産生が増加し、インスリン非存在下でも高血糖が悪化していました。これは、アクチビン B が肝臓におけるグルカゴン作用を抑制し、いわゆる「肝グルカゴン抵抗性」を誘導するためであることを突き止めました。

さらに注目すべきは、アクチビン B の作用によって血中グルカゴン濃度が上昇する点です。これは、肝グルカゴン抵抗性が膵 α 細胞からのグルカゴン分泌を促すという「肝-膵 α 細胞連関」に基づく現象であると考えられました。このグルカゴンの上昇は、膵 β 細胞上の GLP-1 受容体（注 3）を介してインスリン分泌を促進するという近年報告された経路を通じ、食後血糖のコントロールにも寄与していることが、アミリン誘導体（注 4）によるグルカゴン分泌阻害実験および GLP-1 受容体阻害実験から示唆されました。

以上の結果から、アクチビン B は糖尿病の主要な病態である空腹時血糖の上昇、インスリン分泌不全、インスリン抵抗性のすべてに作用しうる新たな代謝制御因子であることが示されました。特に FGF21 の誘導と肝グルカゴン感受性の制御を介した二重の作用は、従来の薬剤では困難だった病態の同時制御を可能にする可能性があります。

今後は、アクチビン B のシグナルを活性化する薬剤や、阻害因子 FSTL3 の発現を制御する介入法の開

発を通じて、糖尿病および肥満に対する新規治療戦略の構築が期待されます。

【発表者・研究者等情報】

国立健康危機管理研究機構

国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター センター長

東京大学大学院医学系研究科 分子糖尿病学 連携教授

植木 浩二郎

東京大学名誉教授

国家公務員共済組合連合会虎の門病院 院長

門脇 孝

東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学 教授

東京大学医学部附属病院 糖尿病・代謝内科 科長

山内 敏正

国立健康危機管理研究機構

国立国際医療研究センター 分子糖尿病医学研究部 上級研究員

小林 直樹

【論文情報】

雑誌名 : Nature Communications

題 名 : Activin B improves glucose metabolism via induction of Fgf21 and hepatic glucagon resistance.

著者名 : Naoki Kobayashi, Yukiko Okazaki, Aya Iwane, Kazuo Hara, Momoko Horikoshi, Motoharu Awazawa, Kotaro Soeda, Maya Matsushita, Takayoshi Sasako, Kotaro Yoshimura, Nobuyuki Itoh, Kenta Kobayashi, Yasuyuki Seto, Toshimasa Yamauchi, Hiroyuki Aburatani, Matthias Blüher, Takashi Kadowaki, and Kohjiro Ueki* (*; 責任著者)

DOI: doi.org/10.1038/s41467-025-58836-w

URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-58836-w>

【研究助成】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）「循環器疾患・糖尿病等生活習慣病実用化研究事業」（課題番号：19ek0210127h0001）、科研費（課題番号：#24249053）、厚生労働省科学研究費、AMED「肝炎等克服実用化研究事業」（課題番号：JP18fk0210040-JP20fk0210040、JP21fk0210090-JP23fk0210090、JP24fk0210149）、科研費（課題番号：18K15075）などの支援を受けて実施されました。また、ライブツィヒにおけるヒトを対象とした研究は、Deutsche Forschungsgemeinschaft による SFB1052「肥満のメカニズム」（B01）による助成を受けて行われました。

【用語解説】

- 1) アクチビン (Activin); TGF- β (Transforming Growth Factor- β) スーパーファミリーに属するサイトカインの一種で、特定の受容体に結合することで細胞内シグナルを活性化し、さまざまな生理機能を制御する。特に、生殖機能の調節、細胞や組織の発生・分化、さらには免疫応答や創傷治癒など、多岐にわたる生物学的プロセスに関与することが知られている。
- 2) FGF21 (Fibroblast Growth Factor 21); FGF21 は、主に肝臓から分泌される内分泌性 FGF (Fibroblast Growth Factor) の一種であり、ヘパトカインの代表的分子の一つとして知られる。標的組織である脂肪組織などに作用し、インスリン感受性の改善、脂質代謝の促進、グルコース利用の増加など、エネルギー代謝全体の調節に関与する。近年では、肥満や 2 型糖尿病、非アルコール性脂肪肝疾患 (MASLD) に対する治療標的として注目され、FGF21 を基盤とした創薬の研究開発も進められている。
- 3) GLP-1 受容体; GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) というペプチドホルモンの受容体であり、主に膵臓のランゲルハンス島 β 細胞に発現している。GLP-1 受容体が活性化されることで、インスリン分泌が促進され、血糖値の調節に重要な役割を果たす。また、GLP-1 はグルカゴン分泌抑制や胃排出の遅延、食欲抑制にも関与するため、GLP-1 受容体は 2 型糖尿病や肥満症の治療薬 (GLP-1 受容体作動薬) の主な標的として注目されている。
- 4) アミリン誘導体; アミリンは、膵臓 β 細胞からインスリンと同時に分泌されるペプチドホルモンで、血糖調節に関与する複数の作用を持つ。アミリン誘導体はその人工的な類似体であり、特にグルカゴンの過剰分泌を抑制することが知られている。

【問い合わせ先】

《研究に関すること》

国立健康危機管理研究機構

国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター 分子糖尿病医学研究部

上級研究員 小林 直樹 (こばやし なおき)

電話: 03-3202-7181

国立健康危機管理研究機構

国立国際医療研究センター 糖尿病研究センター

センター長 植木 浩二郎 (うえき こうじろう)

電話: 03-3202-7181 (

《取材に関すること》

国立健康危機管理研究機構 広報管理部

<https://www.jihs.go.jp/>

電話: 03-3202-7181

E-mail: press@jihs.go.jp

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

電話: 03-5800-9188

E-mail: pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp