

## 第10回杏林医学会研究奨励賞受賞報告

宇田川 陽 秀

杏林大学医学部細胞生化学教室

生体内においてインスリンの分泌を調節する最も重要な因子はグルコースである。グルコースは、グルコーストランスポーターを介して膵β細胞に取り込まれる。取り込まれたグルコースは解糖系やミトコンドリアで代謝され、ATP産生の増加→ATP感受性K<sup>+</sup>チャネルの閉鎖→細胞膜の脱分極→電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルの開口→Ca<sup>2+</sup>の細胞内への流入という一連のイベントを経て、Ca<sup>2+</sup>流入がトリガーとなりインスリン顆粒が放出される。一方、細胞膜上の受容体がグルコースを認識し、シグナルの伝達を経てインスリンが放出されるというグルコース受容体説も古くから提唱されている<sup>1)</sup>。ヒトおよび齧歯類では舌に発現するTas1, Tas2ファミリーなどのGタンパク質共役受容体<sup>2)</sup>とα-Gustducin (Gust)などのGタンパク質<sup>3)</sup>が甘味、旨味、苦味などの物質を受容し、シグナルを伝達することで味を認識している。近年、これら味覚受容体関連分子が舌以外の器官にも発現し、消化管からのホルモン分泌を調節するなどの機能的な役割が報告された<sup>4)</sup>。

我々は、これまでに膵β細胞の網羅的な遺伝子発現解析からインスリン分泌に関わる分子の同定を進めてきた。その中で、舌に発現し味の認識に関与することが知られている味覚受容体やGタンパク質Gustが膵β細胞株に発現していることを見だし、これら分子がグルコースの受容とインスリン分泌に関わる可能性を考えて研究に着手した。味覚受容体T1r3については膵β細胞に発現し、人工甘味料スクラロースによるインスリン分泌に関わることを群馬大学の中川らが先行して報告していた<sup>5)</sup>。しかし、Gustの発現と機能に関しては報告がなく未解明であった。そこで我々は、味覚受容体とGustの発現パターンを定量PCRにて測定した結果、ラットやマウスの単離膵島および膵β細胞株においてGustの発現が認められた。味覚受容体については、T1r2の発現は認められず、一方で、アミノ酸受容体に関わるT1r1とT1r3の発現が認められた。

次に、ラット膵β細胞株INS-1にGustのsiRNAを導入

し、Gust遺伝子の発現を抑制することで、インスリン分泌に及ぼす影響を検討した。インスリン分泌には基礎分泌と高グルコース応答性の追加分泌がある。Gustの発現を抑制した膵β細胞は、高グルコースによるインスリン分泌量に差は認められなかった。一方、Gustの発現を抑制した膵β細胞株では基礎インスリン分泌を模倣した低グルコースでのインスリン分泌量が増加すること、味覚受容体アゴニストであるスクラロース刺激によるインスリン分泌量が有意に抑制されること、細胞内Ca<sup>2+</sup>とcAMPレベルが増加すること、を明らかにした。また、Gustのタンパク質発現レベルは高脂肪食マウスや糖尿病モデルdb/dbマウスの膵島では顕著に減弱しており、Gustが糖尿病の発症において機能的なタンパクであることが示唆された。以上の結果から、Gustは、膵β細胞において低グルコースでのインスリン分泌を抑制的に調節する新規の分子であることが明らかとなり、未だ不明な点が多い糖尿病でのインスリン分泌変動機構を解明する糸口となるタンパクであることを示唆している。

以上の研究成果は、第10回杏林医学会研究奨励賞の対象論文として、糖尿病専門誌*Journal of Diabetes Investigation* 11: 814-22, 2020に掲載された。

## 謝辞

この度は、第10回杏林医学会研究奨励賞に選出いただき選考委員の先生方ならびに杏林医学会に厚く御礼申し上げます。また、本研究を進めるにあたり、ご指導を賜りました糖尿病・内分泌・代謝内科学 安田和基教授、細胞生化学教室 今泉美佳教授に心より感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) Malaisse WJ: Insulin release: the receptor hypothesis. *Diabetologia* 57: 1287-1290 2014.
- 2) Jang HJ, Kokrashvili Z, Theodorakis MJ, Carlson OD, Kim

- BJ, Zhou J, Kim HH, Xu X, Chan SL, Juhaszova M, Bernier M, Mosinger B, Margolskee RF, Egan JM : Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 15069-15074 2007.
- 3) McLaughkin SK, Mckinnon PJ, Margolskee RF : Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducins. *Nature* 357 : 563-569 1992.
- 4) Mokadem M, Zechner JF, Margolskee RF, Aguirre V : Effects of Roux-en-Y gastric bypass on energy and glucose homeostasis are preserved in two mouse models of functional glucagon-like peptide-1 deficiency. *Mol Metab* 3 : 191-201 2013.
- 5) Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, Hara A, Mogami H, Nikolaev VO, Lohse MJ, Shigemura N, Ninomiya Y, Kojima I : Sweet Taste Receptor Expressed in Pancreatic  $\beta$ -Cells Activates the Calcium and Cyclic AMP Signaling Systems and Stimulates Insulin Secretion. *PLoS One* 4 : e5106 2009.