

プレスリリース

2019年 1月 30日

報道機関各位

杏林大学
山梨大学

インスリンを効率良く血管方向に分泌させる仕組みを発見

～糖尿病治療の新たな標的となる可能性～

概要

杏林大学医学部生化学教室の今泉美佳教授、山梨大学医学部生化学講座の大塚稔久教授らによる研究グループは、アクティブゾーンタンパク質^(1,2) ELKS がインスリンを膵β細胞から血管方向へ効率良く分泌させていることを見出しました。さらに糖尿病モデルマウスのβ細胞ではELKSの発現量が減少しており、ELKSによる調節機構の破綻によりインスリン分泌⁽³⁾が低下していることがわかりました。本研究の発見はELKSを標的とした新たな糖尿病治療薬の開発につながる可能性があります。なお、この研究は自治医科大学、京都大学、埼玉大学、新潟大学との共同研究で行われました。本研究成果は、米国時間1月29日11時に米国学術誌 Cell Reports にオンライン掲載されました。(掲載 URL: <http://cellreports.cell.com>)

本研究成果のポイント

- アクティブゾーンタンパク質 ELKS がインスリンを効率良く血管方向へ分泌させる分子機構を発見
- 糖尿病モデルマウスでは ELKS の減少によりインスリン分泌が低下していることを確認
- ELKS を標的とした新たな糖尿病治療薬の開発に期待

背景

インスリンは血中グルコース濃度を低下させる作用を持つ唯一のホルモンであり、血中グルコース濃度上昇を感知して、膵臓のランゲルハンス氏島(膵島)内のβ細胞から分泌されます。糖尿病の大部分を占める2型糖尿病は、β細胞からのインスリン分泌障害やインスリンの標的組織(肝臓、脂肪、筋肉など)でのインスリン感受性の低下により慢性的な高血糖となる疾患です。特に日本人の2型糖尿病の発症にはインスリン分泌障害がより重要であると考えられています。膵島組織におけるβ細胞からのインスリン分泌機構の詳細を明らかにすることは糖尿病の病態の解明だけでなく、新しい糖尿病治療薬の開発につながることで期待されます。

これまでの組織化学的研究から、膵島において β 細胞は静脈系毛細血管を囲むように配置されていて、インスリンは β 細胞膜の毛細血管に面した領域から血管方向へ分泌されると考えられてきました。しかし、どのようなメカニズムで血管方向へ優先的に分泌されるのかは解明されてはいませんでした。一方、神経シナプス伝達でのプレシナプスからポストシナプスへの神経伝達物質放出はプレシナプスのアクティブゾーンと呼ばれる限局した部位で行われており、ELKSをはじめとするアクティブゾーンタンパク質がこの神経伝達物質放出を効率的に調節していることを研究グループの大塚らが報告しています。以前、研究グループはELKSが β 細胞にも発現しており、インスリン分泌を増加させる役割を持つことを見出しました。このことから、 β 細胞にも神経シナプスのアクティブゾーンのような分泌部位があり、血管方向への優先的なインスリン分泌においてELKSが何らかの役割を担っているのではないかと考え、これを検証するために β 細胞特異的ELKSノックアウトマウスを用いて実験を行いました。

内容

研究グループはまずELKSを膵 β 細胞で欠損させた β 細胞特異的ELKSノックアウトマウスを作製しました。このマウスに糖負荷試験を行ったところ、耐糖能異常が見られました。

このマウスから調製した膵島 β 細胞では、生理的な分泌刺激であるグルコースに対するインスリン分泌(特にインスリン分泌の初期相)が大きく低下していました。グルコース刺激において、 β 細胞はグルコースを取り込み、代謝することで細胞膜の脱分極を引き起こし、電位依存性カルシウム(Ca^{2+})チャネルの活性化による細胞内への Ca^{2+} の流入が直接の引き金となって、インスリンが分泌されます。ELKSノックアウトマウスの β 細胞では、グルコース刺激に対する細胞内 Ca^{2+} 上昇応答も低下しており、ELKSは細胞内 Ca^{2+} 上昇を促進することでインスリン分泌を増加させていることがわかりました。

次に、生化学実験を行ったところ、ELKSがL-type電位依存性 Ca^{2+} チャネルのサブユニットの一つの β サブユニットに選択的に結合していること、さらに電気生理学実験により、ELKSノックアウトマウスの β 細胞ではL-type電位依存性 Ca^{2+} チャネルの Ca^{2+} 電流が正常マウス β 細胞に比べて低下していることがわかり、ELKSがL-type電位依存性 Ca^{2+} チャネルの開口を促進していることがわかりました。

一方、膵島組織内 β 細胞は静脈系毛細血管を囲むように配置されていますが、興味深いことにELKSは毛細血管側の β 細胞膜近傍に偏って局在していました。膵島内 β 細胞膜直下の Ca^{2+} イメージング⁽⁴⁾を Ca^{2+} センサーであるG-CaMP8b⁽⁵⁾を β 細胞膜に発現させて行ったところ、グルコース刺激での Ca^{2+} 上昇は毛細血管側の β 細胞膜

で先行して出現し、ELKS ノックアウトマウスの β 細胞ではその Ca^{2+} 上昇が減少していました。

以上の結果から、毛細血管側の β 細胞膜に局在している ELKS は L-type 電位依存性 Ca^{2+} チャンネルと複合体を形成しており、毛細血管側の β 細胞膜でグルコース刺激によって直ちに引き起こされる Ca^{2+} 流入を促進させ、インスリンを効率良く血管方向へ分泌させていることがわかりました(図1)。

また、研究グループは2型糖尿病モデルマウスである db/db マウスの膵島では ELKS の発現量が低下しており、グルコース刺激下の毛細血管側の β 細胞膜での Ca^{2+} 上昇が減少していることを見出し、これにより db/db マウス膵島 β 細胞からのインスリン分泌が低下していることを明らかにしました。この結果より2型糖尿病では ELKS による血管方向へのインスリン分泌促進機構が破綻しており、インスリン分泌障害が引き起こされていることが示唆されました。

今後の展開

今回の研究結果から ELKS が膵 β 細胞内インスリンを血管方向へ効率良く分泌させていること、また糖尿病モデルマウスの β 細胞では ELKS の発現量が減少しており、ELKS による血管方向へのインスリン分泌促進機構の破綻によりインスリン分泌が障害されていることがわかりました。本研究の発見は従来の糖尿病薬とは異なる作用機序を持つ、ELKS を標的とした新たな糖尿病治療薬の開発につながる可能性があります。

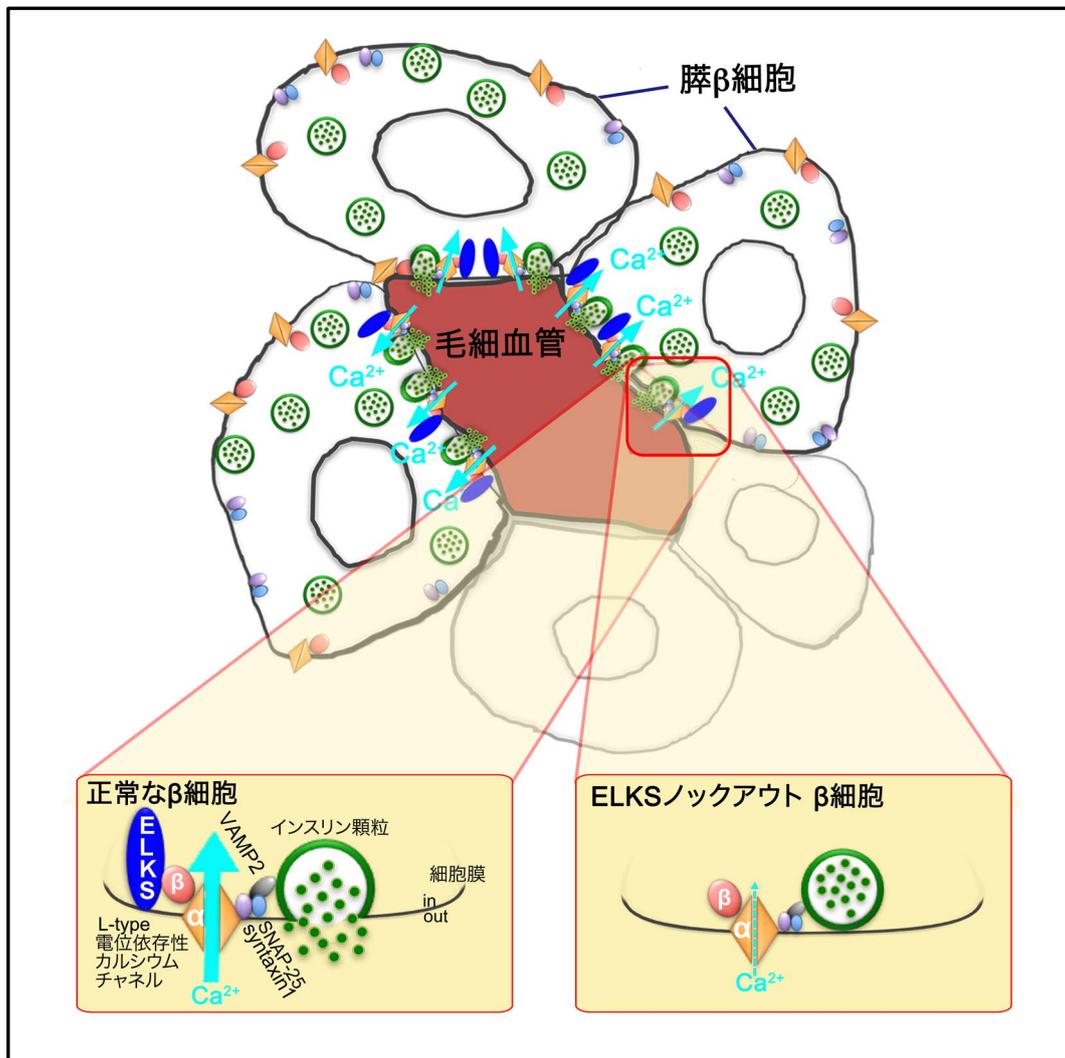


図1. 胰岛β細胞においてELKSがインスリンを効率良く毛細血管方向へ分泌させる仕組み

毛細血管側のβ細胞膜に局在しているELKSはL-type電位依存性Ca²⁺チャネルと複合体を形成しており、毛細血管側のβ細胞膜でグルコース刺激によって直ちに引き起こされるCa²⁺流入を促進させ、結果、近傍にドッキングしているインスリン顆粒のエキソサイトーシス（開口放出）を増大させ、インスリンを効率良く血管方向へ分泌させている。ELKSを欠損させると、毛細血管側のβ細胞膜でのCa²⁺流入が低下し、インスリン分泌が低下する。

用語説明

(1) アクティブゾーン

神経プレシナプス終末のポストシナプスと隣接する領域で、この部位でシナプス小胞から神経伝達物質が放出される。

(2) アクティブゾーンタンパク質

アクティブゾーンに局在するタンパク質群の総称。ELKS を含め、数種類のタンパク質が同定されており、各タンパク質が相互作用することで、アクティブゾーン形成や、シナプス小胞の膜への融合(開口放出)を制御していることがわかってきた。

(3) インスリン分泌

生理的な分泌刺激であるグルコースによるインスリン分泌では、グルコースはまず糖輸送体を介して膵 β 細胞に取り込まれ、代謝されて ATP が産生される。この ATP により ATP 感受性カリウム (K_{ATP}) チャンネルが閉じ、細胞膜の脱分極が引き起こされ、L-type に代表される電位依存性カルシウムイオン (Ca^{2+}) チャンネルが開くことで細胞の外から中へ Ca^{2+} が流入、これが引き金となって、インスリン顆粒のエキソサイトーシス(開口分泌)が引き起こされ、細胞外へインスリンが分泌される。

(4) Ca^{2+} イメージング

グルコース刺激による膵 β 細胞からのインスリン分泌は細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を伴う。カルシウム感受性タンパク質 (G-CaMP8b など) を β 細胞に発現させて、蛍光顕微鏡でその蛍光変化を観察(イメージング)することによって、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を可視化することができる。

(5) G-CaMP8b

遺伝子工学的に開発された Ca^{2+} センサータンパク質 G-CaMP (2001 年に研究グループの中井と大倉が発表) の改良版である。

論文情報

本研究は科学雑誌「Cell Reports」オンライン版(2019年1月29日)に掲載されました。

論文タイトル

ELKS/Voltage-dependent Ca²⁺ channel-β Subunit Module Regulates Polarized Ca²⁺ Influx in Pancreatic β-Cells

著者

Mica Ohara-Imaizumi^{1,*†}, Kyota Aoyagi¹, Hajime Yamauchi², Masashi Yoshida³, Masayuki X. Mori⁴, Yamato Hida², Ha Nam Tran⁵, Masamichi Ohkura^{6,7}, Manabu Abe^{8,9}, Yoshihiro Akimoto¹⁰, Yoko Nakamichi¹, Chiyono Nishiwaki¹, Hayato Kawakami¹⁰, Kazuo Hara³, Kenji Sakimura⁸, Shinya Nagamatsu^{1,11}, Yasuo Mori^{4,5}, Junichi Nakai^{6,7}, Masafumi Kakei³, and Toshihisa Ohtsuka^{2*}

*†Correspondence & Lead Contact; *Correspondence

著者(日本語表記)

今泉美佳^{1,*†}、青柳共太¹、山内肇²、吉田昌史³、森誠之⁴、飛田耶馬人²、Ha Nam Tran⁵、大倉正道^{6,7}、阿部学^{8,9}、秋元義弘¹⁰、中道洋子¹、西脇知世乃¹、川上速人¹⁰、原一雄³、崎村建司⁸、永松信哉^{1,11}、森泰生^{4,5}、中井淳一^{6,7}、加計正文³、大塚稔久^{2*}

所属

- 1)杏林大学・医学部・生化学
- 2)山梨大学・医学部・生化学第一
- 3)自治医科大学附属さいたま医療センター・総合医学第1講座・内分泌代謝
- 4)京都大学大学院・工学研究科・合成・生物化学専攻・分子生物化学分野
- 5)京都大学大学院・地球環境学堂・環境適応生体システム論分野
- 6)埼玉大学大学院・理工学研究科
- 7)埼玉大学・脳末梢科学研究センター
- 8)新潟大学・脳研究所・細胞神経生物学分野
- 9)新潟大学・脳研究所・モデル動物開発分野
- 10)杏林大学・医学部・解剖学
- 11)しんえい糖クリニック

本研究は JSPS 科研費(17K08547, 17K09845, 16K19545, 15H05723, 16H06536, 15H04272)、JST CREST(JPMJCR1751)、日本医療研究開発機構(AMED)(革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト)、日本糖尿病財団、群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同

研究拠点、日本糖尿病学会若手研究助成金、武田科学振興財団医学系研究助成、杏林大学医学部共同研究プロジェクトからの研究助成を受けて行われました。

<p><研究内容に関するお問い合わせ先> 杏林大学医学部 生化学教室 教授 今泉美佳 (イマイズミ ミカ) TEL 0422-47-5511 Fax 0422-47-5538 E-mail : mimaizu@ks.kyorin-u.ac.jp</p> <p>山梨大学 大学院総合研究部 医学域基礎医学系 生化学講座第一教室 教授 大塚稔久 (オオツカ トシヒサ) TEL 055-273-6740(教授室) 055-273-9490(秘書室) Email : tohtsuka@yamanashi.ac.jp</p>	<p><取材に関するお問い合わせ先> 杏林大学 広報・企画調査室 TEL:0422-44-0611 FAX:0422-44-0892 E-mail :koho@ks.kyorin-u.ac.jp</p> <p>山梨大学総務部総務課広報企画室 TEL:055-220-8005 FAX:055-220-8799 E-mail : koho@yamanashi.ac.jp</p>
---	--