



「膵β細胞の機能と再生を制御するシグナル伝達」

（平成15～19年度 特別推進研究「インスリン分泌システムの形成機構とその破綻」）

所属（当時）・氏名：神戸大学・大学院医学系研究科・教授・清野 進
（現所属：神戸大学・大学院医学研究科・特命教授）

1. 研究期間中の研究成果

・背景

脊椎動物の血糖調節には膵β細胞から分泌されるインスリンが中心的な役割を果たしており、インスリン分泌不全は糖尿病の発症・病態と密接に関係する。インスリン分泌は膵β細胞内の様々なシグナルにより複雑に調節されているが、これらの機能統合やシステムとしてのインスリン分泌機能の形成は不明である。本研究ではインスリン分泌システム形成機構とその破綻による病態を解明することを目的とした。

・研究内容及び成果の概要

- (1) インスリン分泌を制御するATPセンサー、cAMPセンサー、Ca²⁺センサー分子の相互作用を解明し、膵β細胞でのcAMPコンパートメントモデルを提唱した(図1)。
- (2) 全反射蛍光顕微鏡を用いたインスリン開口分泌の解析から、新たなインスリン分泌モデルを提唱し、またcAMPによるインスリン分泌増強のメカニズムを明らかにした。
- (3) ストレスに対する新たなインスリン分泌応答メカニズムを解明した。
- (4) 膵外分泌細胞からインスリン分泌細胞への誘導方法を確立し、そのメカニズムを解明した(図2)。
- 5) 糖尿病発症に関与する遺伝因子を明らかにした。

2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

本研究を進展させ、Epac2が糖尿病治療薬であるスルホニル尿素薬の標的であることを発見し、SU薬によるインスリン分泌作用におけるEpac2の重要性を明らかにした。またEpac2と相互作用するRim2αがインスリン開口分泌において、インスリン顆粒の細胞膜へのドッキングとプライミングを制御する重要な分子であることを見いだした。さらにインスリン抵抗性に関与する新規アディポカインとしてProgranulinを同定するとともに、同分子がIL-6の作用を介して肥満・インスリン抵抗性を惹起する重要なアディポカインであることを示した。

・波及効果

Epac2を中心とした細胞内シグナルの重要性は膵β細胞に留まらず、膵α細胞や心筋細胞におけるホルモン分泌の他に、皮質ニューロンのスパイン形成などで認められ、今後の発展が期待される。また膵外分泌細胞から膵β細胞への分化転換の発見をきっかけに、膵腺房細胞が成体における再生膵β細胞の細胞起源であること示唆する成果が複数報告されたことから、当該分野の発展に大きく寄与していると考えられる。

