

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成26年4月30日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 常葉大学
職 名 教授
研究代表者 最上 秀夫
勤務先所在地 〒431-2102
電 話 番 号 053-428-7796
ファックス番号 053-428-7796
E - メ ー ル hmogami@hamamatsu-u.ac.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号:13005)

1. 共同研究課題名	膵島移植における膵島破壊シグナルとしての TRPM2 チャンネルの役割			
2. 共同研究目的	膵島移植直後の膵島破壊シグナルとして膵β細胞の TRPM2 チャンネルに焦点を当てて行う			
3. 共同研究期間	平成 25 年 4 月 1 日 ~ 平成 26年 3 月 31日			
4. 共同研究組織				
氏 名	年齢	所属部局等	職名等	役 割 分 担
(研究代表者)最上秀夫	55	健康科学研究科	教授	研究の実施・解析全般
(分担研究者) 森下紗帆	27	健康科学研究科	助手	動物実験
田中佑司	57	防衛医科大学校	教授	バイオイメージング実験
斉藤理恵	32	防衛医科大学校	大学院生	遺伝子工学実験
5. 群馬大学生体調節研究所 の共同研究担当教員	分野名	細胞調節		氏 名 小島 至

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

(課題番号: 13005)

6. 共同研究計画

申請者は膵β細胞に発現する環境センサーイオンチャネルである TRPM2 が責任シグナルの一つであり、全血暴露時に血小板を始めとした血小板凝集および血液凝固反応がその TRPM2 チャネル活性化のトリガーとなると考えている。膵β細胞膜上の温度依存性カルシウム透過性陽イオンチャネル TRPM2 は、1) Tominaga らの報告により、インクレチンにより活性化され、インスリン分泌促進作用がある反面、Mori らの報告によれば、2) DNA 損傷時に産生される ADP リボースや過酸化水素などの活性酸素種により活性化され、カルシウム応答を介して細胞死を惹起するという二面性をもった環境センサーチャネルである。上述のように、膵島破壊の原因の一つがフィブリンによる TRPM2 チャネルを介した outside-in signal である可能性が高く、解決法をシグナル経路の入り口の遮断、すなわち TRPM2 の阻害とフィブリン網の張力解除にフォーカスした膵島破壊シグナル抵抗性の細胞を作製したい。

7. 共同研究の成果

インスリン産生細胞、例えば INS1 細胞や MIN6 細胞を用いた検討により、フィブリノーゲン刺激によりカルシウム応答が惹起され、非特異的な TRPM2 阻害剤である 2-APB によりこの応答が即時的に阻害された。TRPM2 の関与が強く示唆された。また組織プラスミノゲン・アクティベーター(tPA)は遺伝子導入すると蛋白がインスリン顆粒に入ることから、インスリンと同時に tPA も分泌される。つまり膵島首位の血栓を優香することが出来る。tPA 発現細胞を用いた検討では、細胞死を減少させることが出来たことから、膵島破壊防止が可能である可能性を確認することが出来た。現在、in vivo の実験系を立ち上げつつあるので、これを用いて、実際 in vivo で膵島破壊を抑制できるかを検討して行く予定である。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

Medina J, Mogami H, Sakurai T, Sawad K (2014) Evaluation of silicon nitrite as a substrate for culture of PC12 cells. PLoS ONE 9:e90189.

Nakagawa Y, Nagasawa M, Mogami H, Lohse M, Ninomiya Y, Kojima I. (2013) Multimodal function of the sweet taste receptor expressed in pancreatic β-cells. Endocr J 60: 1191-1206.

Brzoska T, Suzuki Y, Mogami H, Sano H, Urano T (2013) Binding of thrombin-activated platelets to a fibrin scaffold through alpha(IIb)beta(3) evokes phosphatidylserine exposure on their cell surface. PLoS ONE 8:e55466.