



2023年2月28日

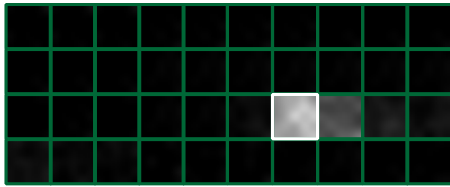
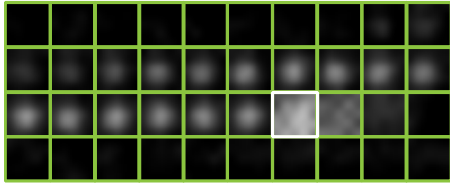
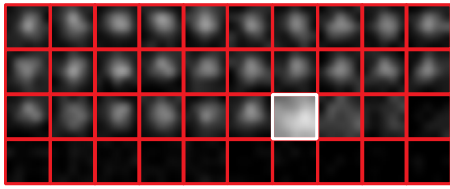
報道関係者 各位

多経路から成るインスリン分泌様式の全体像解明

群馬大学生体調節研究所（群馬県前橋市）遺伝生化学分野の泉哲郎教授らの研究グループは、血糖値を正常に保つために必須のホルモンであるインスリンの分泌機構に関する、包括的な分子機構を解明しました。本研究の成果はElife誌（英国）に掲載されました。

近年、世界中で、糖尿病を有する人が急増しています。これは、食生活の西洋化、すわりがちな仕事・生活による運動不足など生活習慣の変化に依るものとされています。しかしながら、同じような生活環境下でも、糖尿病になる人とならない人がいることからわかるように、個人個人の様々な遺伝要因が、病気の発症に深く関与しています。特に日本人をはじめとするアジア人の糖尿病患者においては、膵β細胞からのインスリン分泌不全が、主要病態と考えられており、それに関与する分子の同定やその作用機構の解明が重要です。

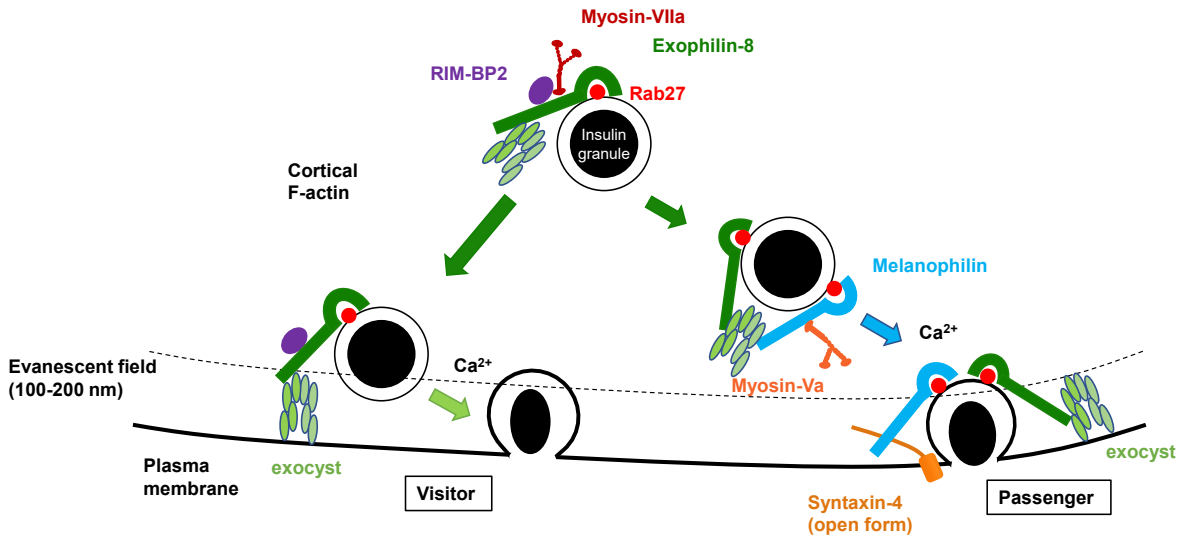
インスリンは、細胞内の膜で囲まれた小器官、分泌顆粒内に内包され、高血糖などの刺激に応じて顆粒膜が細胞膜と融合することにより、血液中に開口放出されます。生きた膵β細胞内で蛍光標識したインスリン顆粒を、細胞膜直下にある蛍光のみ捉えることができる特殊な顕微鏡（全反射顕微鏡）で観察すると、インスリンが細胞外に放出された瞬間（白い四角で囲った時点）を捉えることができます（次頁図）。インスリンが放出される前から分泌顆粒が細胞膜直下に見える（存在する）場合（上図：Residentと呼称）と、刺激前は細胞内部にあり、あらかじめ見えていなかった顆粒が、刺激後、細胞膜直下に現れて、そのまますぐに（下図：Passengerと呼称）、あるいはしばらくしてから（中図：Visitorと呼称）開口放出する場合があります。すなわち、インスリンの開口放出様式は単一ではないということがわかります。



私たちは、これまで分泌顆粒膜上に局在するRab27エフェクターと呼ばれる分子群が、インスリン分泌顆粒の開口放出の異なる過程で機能することを示してきました。具体的には、Exophilin-8という分子が、細胞辺縁の皮質アクチンと呼ばれる領域に分泌顆粒を捕捉すること、Granophilinという分子が、分泌顆粒膜を細胞膜に接着（ドッキング）させること、Melanophilinという分子が細胞膜ドッキングを介さずに分泌顆粒を開口放出させること、などです。すなわち、全反射顕微鏡下では、GranophilinがResident型の開口放出に、MelanophilinがPassenger型の開口放出に関与することになります。しかしながら、それらの各過程がどのように協調して、インスリン分泌の全過程を支えているのかは不明でした。今回、これらRab27エフェクターを単独または二重に欠損するマウスの膵β細胞において、全反射顕微鏡によるインスリン顆粒の開口放出を直接観察することにより、それぞれの分泌形式の分子基盤を解明すると共に、これら分子の機能的関係を明らかにすることができました。

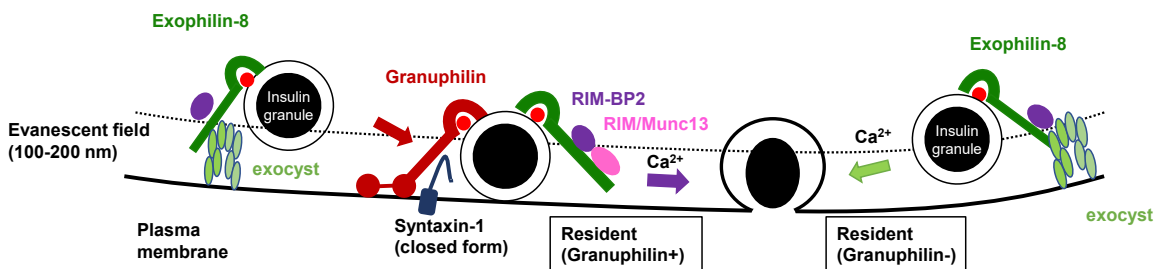
細胞の周辺部には、その形態を維持するためにアクチンという細胞骨格タンパク質が網状に集積した皮質アクチンという部位があります。細胞内で生成されたインスリン顆粒の一部は、Exophilin-8というRab27エフェクターの作用によって、皮質アクチン網内に集積されますが、その後、これら顆粒がどのように開口放出するのかはわかりませんでした。今回、刺激後、皮質アクチン網内から放出された顆粒は、Exocystという蛋白質複合体により細胞膜近傍へ運ばれ、しばらくしてから開口放出される場合（次頁図A左：Visitor型）と、Melanophilinによりそのまますぐに開口放出される場合（Passenger型）があることがわかりました（次頁図A右）。

A: 分泌顆粒が皮質アクチン網に捕捉された場合の2つの開口放出様式



一方、皮質アクチン網内に捕捉されなかった分泌顆粒は、微小管上で働くキネシン・モーターなどにより細胞膜直下まで輸送された後、Granuphilinにより細胞膜に安定的に繫留（ドッキング）される場合（下図B左：Granuphilin陽性Resident型）と、繫留されずに細胞膜直下の細胞質に留まっている場合（下図B右：Granuphilin陰性Resident型）があり、前者ではExophilin-8に結合するRIM-BP2といった分子が、後者ではExocystが、その開口放出を促進させることが明らかになりました。

B: 分泌顆粒が皮質アクチン網に捕捉されずに細胞膜直下に輸送された場合の2つの開口放出様式



このように、インスリン分泌顆粒が細胞膜に融合する経路は少なくとも4種類あり、それぞれが、Rab27エフェクターとExocystの異なる組み合わせにより制御されていることがわかりました。このような複数の経路により、インスリンのような重要なホルモンの分泌が簡単には損なわれないような仕組みが備わっていることとなります。今後、これら分子の機能や発現の異常が、どのように糖尿病の成因や病態に関与するかが明らかになることが期待されます。

本研究は、科学研究費助成事業や、日本の製薬会社からの奨学寄付金などの支援を受けて行われました。

3. 関連リンク

群馬大学生体調節研究所

<https://www.imcr.gunma-u.ac.jp/>

生体調節研究所遺伝生化学分野

<http://molend.showa.gunma-u.ac.jp/>

4. 論文詳細

・論文名：**Functional hierarchy among different Rab27 effectors involved in secretory granule exocytosis**

・論文著者：趙 崑荔, 松永耕一, 水野広一, 王 昊, 奥西 勝秀, 泉 哲郎*

(群馬大学生体調節研究所遺伝生化学分野、*:責任著者)

・掲載誌：Elife 2023 Feb 21;12:e82821. doi: 10.7554/eLife 82821. PMID: 36803984

・公開日：2023年2月22日（アメリカ東部標準時）

<https://elifesciences.org/articles/82821>

【本件に関するお問合せ先】

群馬大学 生体調節研究所 遺伝生化学分野 教授 泉 哲郎

TEL : 027-220-8856

E-MAIL : tizumi@gunma-u.ac.jp

群馬大学 昭和地区事務部総務課 研究所庶務係長 富澤 一未

TEL : 027-220-8822

E-MAIL : kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp