

インスリン分泌における重要因子が変動する様子を可視化

-蛍光タンパク質センサーを用いたライブイメージング法で-

概要

京都大学の 今村 博臣 白眉センター特定准教授、垣塚 彰 大学院生命科学研究科教授、稲垣 暢也 大学院医学研究科教授らを中心とする研究グループは、膵臓ランゲルハンス島においてインスリン分泌における重要因子である細胞内 ATP 濃度とカルシウムイオン濃度の動態を同時に可視化することに成功しました。その結果、インスリンを分泌する細胞は血糖値の変化に伴った細胞内 ATP 濃度の変化を鋭敏に感知することにより、インスリン分泌を制御していることが明らかとなりました。

本成果は、米国時間 1 月 24 日発行の米国生化学・分子生物学会の学術誌「The Journal of Biological Chemistry」に掲載されました。

1. 背景

食事後に血中ブドウ糖濃度（血糖値）が上がると、膵臓のランゲルハンス島（膵島）の大部分を占める β 細胞がそれを感知してインスリンを分泌し、血糖値を下げます。 β 細胞からのインスリン分泌がうまく行かなくなると糖尿病となるため、インスリン分泌の仕組みを理解することは糖尿病の予防や治療を考える上でとても重要です。これまでの研究によって、ブドウ糖が細胞内で分解された時に作られる ATP がインスリン分泌の直接の引き金である細胞内カルシウムイオン濃度を制御する重要因子であると予想されていました。しかし、実際に ATP 濃度が β 細胞内でどのように変化するのか、そしてカルシウムイオン濃度の複雑なパターンの形成に関与しているかは不明でした。

2. 研究手法・成果

今村特定准教授らは、以前に開発していた ATP 濃度に応答して蛍光色に変化するバイオセンサーをマウスより単離した膵島の細胞内に導入して蛍光顕微鏡でイメージングすることにより、生きた膵島細胞内の ATP 濃度の変化をリアルタイムに追跡する方法を確立しました。また、同じ細胞に蛍光のカルシウム指示薬を導入することによって、インスリン分泌の直接の引き金である膵島細胞内カルシウムイオンの濃度も同時に測定しました。この測定系を用いて様々な条件で膵島細胞内の ATP 濃度とカルシウムイオン濃度に変化する様子を調べました。

その結果、ブドウ糖濃度が上昇することによって急速に細胞内 ATP 濃度の上昇が引き起こされることが実際に確かめられ、この ATP 濃度の上昇が初期のカルシウムイオンの濃度上昇に必要な十分であることも実験的に示されました。一方で、ブドウ糖刺激後しばらくしてから生じるカルシウムイオン濃度の振動期においては、ATP 濃度の明瞭な振動は起こらず、ATP が高い濃度で保たれていることがカルシウム振動の維持に必要な事を示す新たな知見が得られました。

3. 今後の期待

糖尿病になることで、膵島細胞内における ATP とカルシウムイオンの動態がどのように変化するかを詳細に調べることによって、糖尿病が発症するしくみの解明や新たな治療戦略につながると期待さ

れます。

4. 添付資料

図1. 膵島細胞内 ATP 濃度のイメージング

ATP 高濃度を赤色で、低濃度を青色で疑似カラー表示している。0 秒の時点でブドウ糖を加えた。

図2. 膵島細胞内 ATP 濃度とカルシウムイオン濃度の動態

矢印の時点でブドウ糖を加えた。

<用語解説>

インスリン：血糖値を下げる効果のある唯一のホルモン。主に膵島β細胞より分泌されて肝臓や筋肉などに作用し、これらの組織において血中のグルコース取り込みを促進する。

ATP：アデノシン三リン酸。細胞内のエネルギー物質として重要であるほか、細胞内外で情報を伝える役割も有している。