



2020年10月1日
報道関係者 各位

プレスリリース

表題：インスリンの新たな分泌様式の機序解明

メラノフィリンが細胞内部にある分泌顆粒からのインスリン分泌を担う

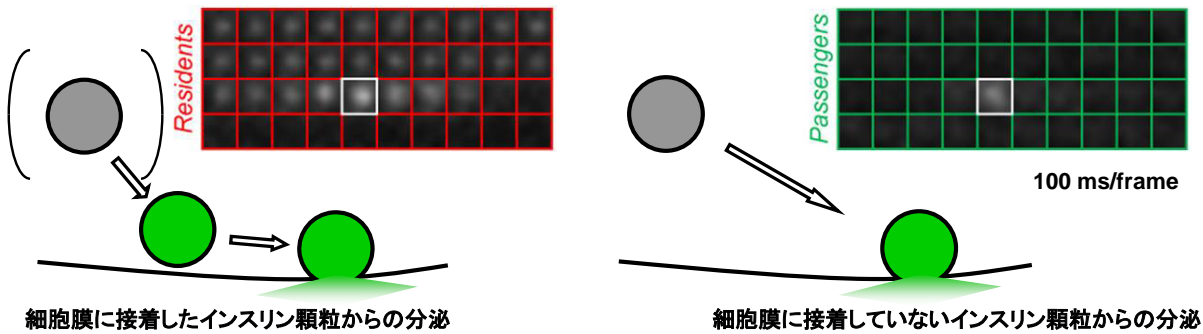
【研究の背景】

食事摂取後、膵β細胞より分泌されたインスリンは、消化吸収された糖を脂肪組織や筋肉などの細胞に取り込み、血液中の糖濃度（血糖値）を保ちます。このような働きをするホルモンは、インスリンのみで、その分泌低下は、血糖値を上昇させ、糖尿病を引き起こします。インスリン分泌不足は、特に、我が国をはじめとするアジア人の糖尿病の主要な病態とされています。インスリンは、膵β細胞内で、膜で囲まれた袋状の分泌顆粒に貯留され、食後の血糖値上昇に反応して、分泌顆粒膜と、細胞外表の細胞膜が融合し、細胞外すなわち血液中に放出されます。近年、膵臓より単離した、生きた膵β細胞内で、インスリンを蛍光標識することにより、分泌顆粒の動きを、顕微鏡下で見ることができるようになりました。その結果、インスリン分泌は、あらかじめ細胞膜に接着（ドッキング）していた顆粒からのものと、糖刺激後、細胞内より細胞膜近くへ輸送された顆粒からのもの、2種類の様式があることがわかりました。前者は、特に刺激後初期2-3分の分泌、後者は、それより後の持続的な分泌に多く見られます。以前、私たちは、分泌顆粒膜上のRab27という蛋白質に結合するグラニューフィリンという蛋白質が、細胞膜上の膜融合装置シンタキシン1という蛋白質と結合することによって、前者の分泌様式が起こることを見つけました（次頁図参照）。

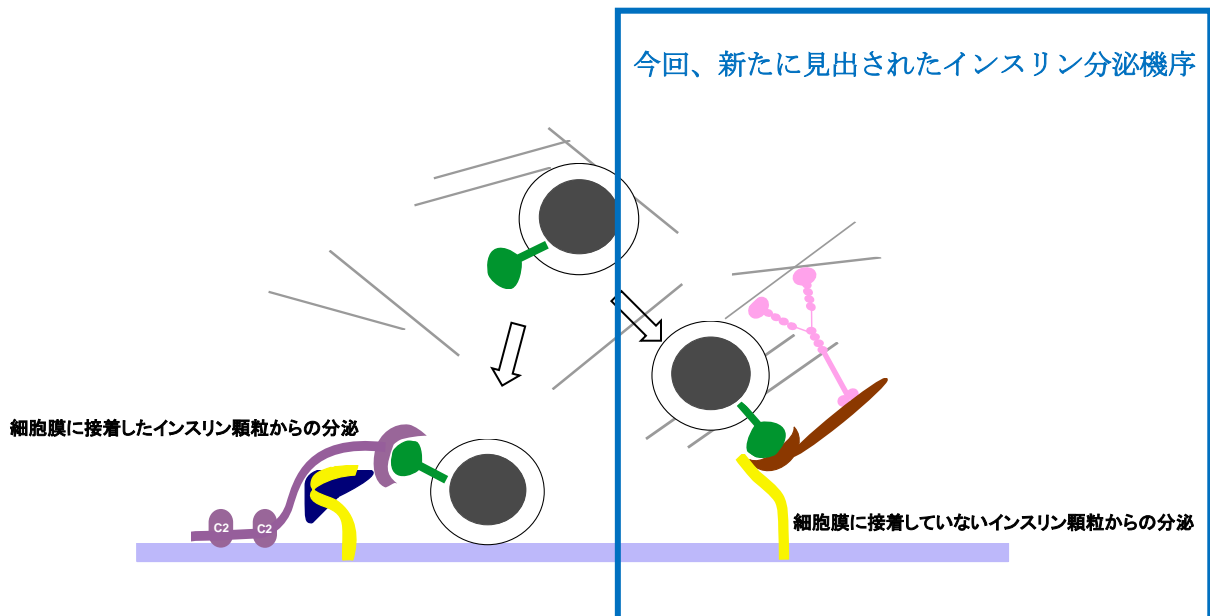
【研究成果】

今回、群馬大学 生体調節研究所 遺伝生化学分野の王昊助教、泉哲郎教授らの研究グループは、北里大学、横浜市立大学、東京大学との共同研究で、あらかじめ細胞膜に接着せずに、糖刺激後、迅速に細胞内から細胞膜近くに輸送される分泌顆粒からのインスリン分泌の分子機序を見出しました。すなわち、Rab27に結合するメラノフィリンという蛋白質が、ミオシン5という蛋白質と結合して細胞内部のアクチン線維上にある分泌顆粒に局在し、糖刺激後、細胞膜上の膜融合装置シンタキシン4という蛋白質と結合することにより、インスリンを細胞外に放出させることがわかりました。この分泌様式は、糖刺激後、細胞内部にある分泌顆粒を細胞膜近くに動員し、インスリン分泌を持続させる役割があります。この機構が破綻すると、肥満などでインスリンが効きにくくなり、インスリンの必要性が増した場合に対応できず、糖尿病を起りやすくなると考えられます。

本研究によって、細胞膜に接着した分泌顆粒と、細胞内部にある分泌顆粒からの、異なるインスリン分泌機構が明らかとなり、糖尿病の成因、病態、治療に関する研究が進むと思われます。
以下、図によって、詳しい機序を説明します。



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（上図で、白い四角で囲った時点）を捉えることができます。上図左のように、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）場合と、上図右のように、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、突然、細胞膜直下に現れて細胞外に放出される場合があることがわかります。これまで私たちは、細胞膜に接着した（ドッキング）顆粒からのインスリン分泌の分子機序を明らかにしてきました（下図左）。すなわち、インスリン顆粒膜上のRab27に結合するグラニューフィリンという蛋白質が、細胞膜上の膜融合装置シタキシン1に結合することにより、分泌顆粒膜を細胞膜に接着させ、糖刺激後、両者が融合して、インスリンが放出されます。



今回、私たちは、上図右のように、Rab27に結合するメラノフィリンという蛋白質が、細胞骨格蛋白質アクチンが豊富な領域（皮質アクチン網）にあるミオシン5と、細胞膜上の膜融合装置シタキシン4に結合することによって、糖刺激後、分泌顆粒を細胞膜近くに輸送し、細胞膜と融合さ

せることによって、インスリンを細胞外に放出させることを見出しました。

【社会的意義とこれからの展望】

飽食と運動不足が起きやすい現代の生活様式では、健常人にとっても、過栄養状態になり、インスリンの必要量は増すばかりで、世界的にも糖尿病患者が増えています。このため、膵β細胞は、食事摂取直後のみならず、慢性的にインスリン分泌を持続させなければならない環境に置かれています。その際、細胞膜直下のドッキング顆粒からだけでなく、細胞膜から少し離れた部位にある顆粒からのインスリン分泌が、インスリン分泌を継続させ、血糖値を維持するために大切になります。これまで前者の分泌様式に関わる分子はある程度わかっていたのですが、後者の分泌様式に関わる分子は全くわかっていませんでした。今回、その一端が明らかとなり、今後、さらなる詳細な機序が明らかになることが期待されます。

なお、本研究成果は、9月29日（米国時間）に米国科学誌“Diabetes”に掲載されました。

公開期日等

論文名：**Melanophilin accelerates insulin granule fusion without predocking to the plasma membrane**

論文著者：王昊¹、水野広一¹、高橋倫子²、小林絵梨¹、白川純³、寺内康夫³、河西春郎⁴、奥西勝秀¹、泉哲郎^{1*}（1. 群馬大学生体調節研究所 遺伝生化学分野、2. 北里大学医学部 生理学、3. 横浜市立大学大学院医学研究科 分子内分泌・糖尿病内科学教室、4. 東京大学大学院医学系研究科 疾患生命工学センター。*、責任著者）

Hao Wang¹, Kouichi Mizuno¹, Noriko Takahashi², Eri Kobayashi¹, Jun Shirakawa³, Yasuo Terauchi³, Haruo Kasai⁴, Katsuhide Okunishi¹, and Tetsuro Izumi^{1*}

公開日：2020.9.30.

【本件に関するお問合せ先】

（研究に関すること）

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

（報道に関すること）

群馬大学 昭和地区事務部総務課研究所庶務係

関根 浩二 TEL 027-220-8822 E-mail:kk-msomu4@jimu.gunma-u.ac.jp