

What's new? 一研究室探訪一

信州大学医学部内科学第四講座 (糖尿病・内分泌代謝内科)

駒津 光久

インスリンは生体内で唯一血糖値を低下させることのできるホルモンである。その分泌不全は血糖値の上昇をもたらす、このインスリン分泌不全は全ての糖尿病患者に普遍的に認められる病態である。したがって、糖尿病の病因解明や治療薬の開発にはインスリン分泌機構を解明することが重要である。

我々は、過去25年にわたりこの「インスリン分泌機構」の研究を継続してきた。また今後も、当科の主要な研究テーマでもある。そこで今回は、我々のインスリン分泌研究の歩みをまとめてみる。生理的に最も重要なインスリン分泌刺激物質はブドウ糖である。我々がインスリン分泌の研究を開始した1990年当時は、ブドウ糖による膵β細胞からのインスリン分泌機構の中心的メカニズムは以下のように考えられていた。すなわち「ブドウ糖代謝によるATP増加→ATP感受性K⁺チャネル(K_{ATP}チャネル)閉鎖→脱分極→電位依存性Ca²⁺チャネル開放→Ca²⁺流入→細胞内遊離Ca²⁺濃度([Ca²⁺]_i)上昇→Ca²⁺によるインスリン分泌惹起」の経路である。しかし、[Ca²⁺]_i上昇を強く惹起する高濃度K⁺刺激とブドウ糖によるインスリン分泌のタイムコースを比較すると、ブドウ糖では[Ca²⁺]_i上昇のパターンとインスリン分泌のパターンが一致しないことに気付いた。ブドウ糖は、刺激後10分以降はさらなる[Ca²⁺]_i上昇が認められないにもかかわらずインスリン分泌は著明に漸増していく。この事実は、ブドウ糖は[Ca²⁺]_i上昇以外にインスリン分泌につながる強力なシグナルを発揮していることを示唆していると考えたことが、我々の研究のスタートである。

1992年、世界に先駆けてブドウ糖がK_{ATP}チャネルの閉鎖とは全く別にインスリン分泌を増加させることをK_{ATP}チャネルオープナーであるジアゾキサイドを用いて薬理的に証明した。この発見に対して、我々の研究グループのリーダーであった相澤 徹先生(信州大学名誉教授)に1996年、日本糖尿病学会のシオノギリリー賞が授与された。その後一連の研究論文で「我々の発見したこのK_{ATP}チャネル非依存性ブドウ糖作用」は生理的濃度域のブドウ糖で、かつCa²⁺非依存性に認められることを明らかにした。この業績により筆者は1999年、日本内分泌学会研究奨励賞を受賞した。一方、今日広くその生理的意義が認められ、治療薬としても用いられているGLP-1などのインクレチンは膵β細胞内のcAMPをセカンドメッセンジャーとしてその作用を発揮する。従来はcAMP以降のシグナルが直接Ca²⁺によるインスリン分泌を増幅すると考えられてきた。しかし、このような直接的な増幅作用ではなく、cAMPは前述した「K_{ATP}チャネル非依存性ブドウ糖作用」を増強することでインスリン分泌を引き起こしていることを初めて明らかにした。この現象が「インクレチンがブドウ糖の濃度依存性にインシュリン分泌を増強すること」の本質である。K_{ATP}チャネル非依存性ブドウ糖作用の分子基盤はいまだ不明であるが、GTP, ATP, anaplerosis, および蛋白のアシル化の関与等について系統的に検証してきた。この分子基盤解明は糖尿病治療薬の創薬にも繋がる。生理的インスリン分泌に関する理解を深めるため多方面から探索し、個々の知見を統合し、2型糖尿病の病態解明に尽力している。

我々のグループのこのような約25年間にわたるインスリン分泌研究の成果をまとめた「ブドウ糖によるインシュリン分泌とインクレチン：生理的意義の理解に向けて」と題する論文に2013年第50回ベルツ賞2等賞が授与された。今後もこれらの成果をさらに発展させるべく研究を継続していきたい。