

1

特集 iPS細胞と糖尿病治療への応用

膵β細胞の特性と再生インスリン分泌細胞に必要な機能

南 幸太郎¹⁾，清野 進²⁾

1) 神戸大学大学院 医学研究科 細胞分子医学分野 准教授

2) 神戸大学大学院 医学研究科 細胞分子医学分野，糖尿病・代謝・内分泌内科学 教授

糖尿病の終末像は膵β細胞の破壊や機能不全によるインスリン欠乏(依存)状態である。インスリン依存状態の糖尿病患者に対してはインスリン治療が施されているが、血糖値をリアルタイムで感知して必要量のインスリンを分泌する膵β細胞とは異なり、インスリン治療では血糖値を生理的範囲内にコントロールすることは不可能なため、合併症を防止することは困難である。一方、膵臓移植、膵島移植は根治療法の可能性を秘めているものの、極端なドナー不足から、治療を必要としている患者の多くを救済できていないのが現状である。これらの問題を解決するには、なんらかのかたちで移植可能な膵β細胞を大量に確保する方法を確立することが必要である。そこで期待されるのが再生医療である。本稿では、実際の膵β細胞の特性と再生インスリン分泌細胞に必要な機能について概説する。

インスリン分泌反応の概略

再生インスリン分泌細胞に要求される機能を考えるうえで、実際の膵β細胞の特性を知っておく必要がある。膵β細胞はインスリンを産生・分泌する事実上唯一の細胞であり、インスリン分泌は第一義的には血糖値、すなわちβ細胞外のグルコース濃度によって制御を受ける。グルコースによるインスリン分泌機構を概観すると以下ようになる(図1)。糖輸送担体(げっ歯類ではGLUT2)によってβ細胞内へ取り込まれたグルコースは、主にグルコキナーゼによって速やかにリン酸化された後、解糖系などで代謝されATPを産生する。その結果、細胞内のATP濃度とADP濃度の比が増加することに

よって細胞膜上に存在するATP依存性K⁺チャネル(K_{ATP}チャネル)が閉鎖し、膜の脱分極が生じる。電位依存性Ca²⁺チャネル(VDCC)がこれを感知して活性化し、細胞外から細胞内へCa²⁺を流入させる。細胞内Ca²⁺濃度の増加はインスリン分泌顆粒の開口放出を惹起し、インスリンを分泌する。一方、インクレチンと呼ばれる消化管ホルモンによって細胞内cAMP濃度が上昇すると、グルコースによるインスリン分泌が数倍以上に増強される。したがって、インスリン分泌の生理的な調節機構において、Ca²⁺、ATP、cAMPのシグナルがきわめて重要であることがわかる。

略語解説

GLP-1 : glucagon-like peptide-1 / GIP : glucose-dependent insulinotropic polypeptide / SNARE : soluble NSF attachment protein receptor / RRP : readily releasable pool / GEF : guanine nucleotide exchange factor

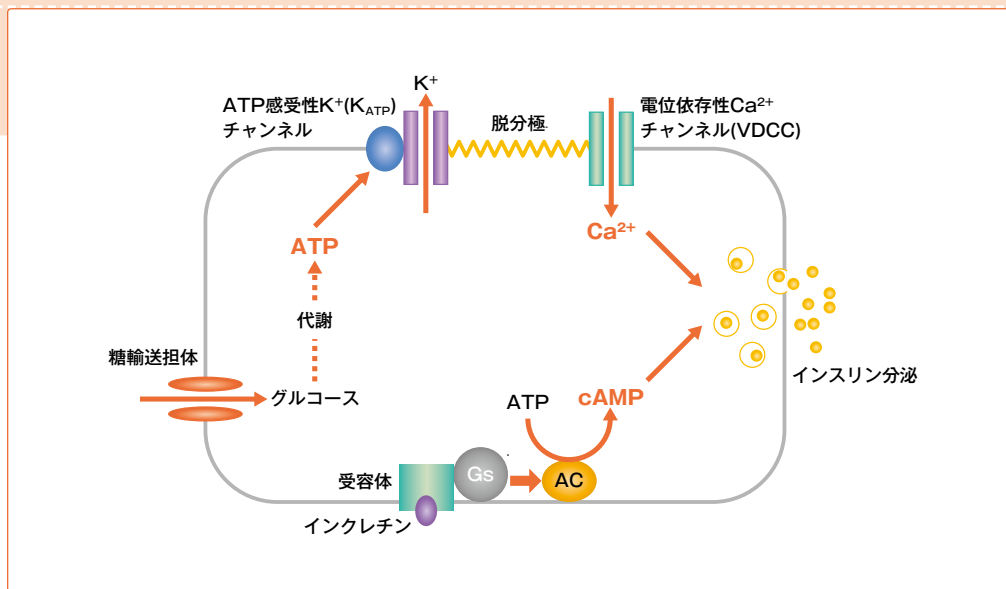


図1 膵β細胞におけるインスリン分泌機構の概略

ATPシグナル

膵β細胞における基本的な分泌装置は神経細胞と共通であるが、インスリン分泌の最も際立った特徴は、上述のように、グルコースによって分泌が引き起こされる点である。つまり、膵β細胞にはグルコースの代謝によって生じるATPを感知して、これを開口放出のシグナルへと変換する仕組みが備わっている。この“ATPセンサー”として重要な役割を演ずるのが K_{ATP} チャンネルである。 K_{ATP} チャンネルは1983年、心筋細胞で初めて報告された¹⁾。その後まもなく膵β細胞をはじめ種々の組織で報告され、膵β細胞の K_{ATP} チャンネルを介する K^+ 電流がグルコースや経口糖尿病治療薬であるスルホニル尿素(SU)剤によって抑制されることが示された²⁾。 K_{ATP} チャンネルの分子の実態は長らく不明であったが、稲垣らによってSU受容体(SUR1)と、内向き整流性 K^+ チャンネルのサブファミリーであるKir6.2から構成されることが解明された³⁾ (図2)。

その後、膵β細胞における K_{ATP} チャンネルの役割の重要性を直接的に証明するため、Kir6.2遺伝子を破壊することで K_{ATP} チャンネル機能を欠損したマウス(ノックアウトマウス)が作製された⁴⁾。ノックアウトマウスでは

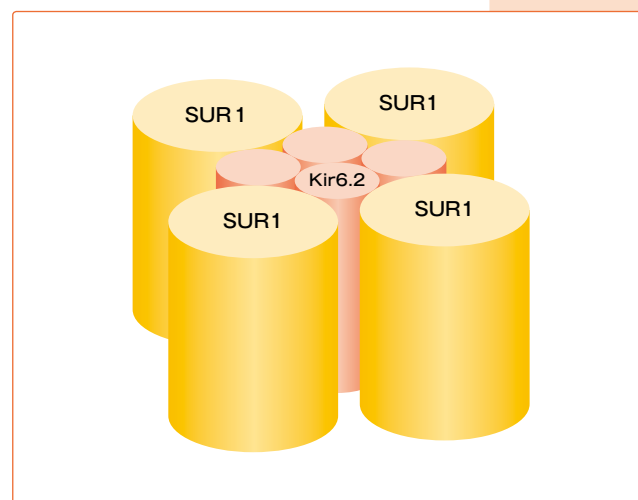


図2 膵β細胞における K_{ATP} チャンネルの構造

K_{ATP} チャンネル電流はまったく観察されず、機能的にも K_{ATP} チャンネルが欠損していることが確認された。ノックアウトマウスの膵β細胞の静止膜電位は対照マウスのそれに比べて有意に上昇しており、非刺激時においても活動電位が高頻度に認められた。さらに、非刺激時の細胞内 Ca^{2+} 濃度はノックアウトマウスで有意に高値を示したが、高グルコースやトルブタミドによる細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇はみられなかった。表面灌流法によりインスリン分泌反応の検討を行うと、ノックアウトマウス膵島では16.7 mMグルコース、100 mMトルブタミド刺激の