

新たなインスリン分泌メカニズムと糖尿病治療薬開発における意義

神戸大学大学院医学研究科 分子代謝医学 清野 進

膵β細胞の研究は、生理的観点からはインスリン分泌機構やβ細胞の発生・分化・再生機構の解明に、また糖尿病の観点からはβ細胞不全、インスリン分泌促進薬の作用機構やβ細胞の再生医療、β細胞機能や量を反映する新たなバイオマーカー探索や技術の開発などに焦点があてられ、国内外で精力的に進められている。

インスリン分泌においてはグルコースによるインスリン分泌 (glucose-induced insulin secretion: GIIS) が最も基本となる。GIIS は惹起経路 (triggering pathway) と代謝性増幅経路 (metabolic amplifying pathway) からなる。一方、神経やホルモンによる GIIS の増強 (neuro-hormonal amplifying pathway) も生理的なインスリン分泌に極めて重要である。多くのペプチドホルモンはβ細胞膜上の G タンパク質共役受容体 (GPCR) を介して cAMP、ジアシルグリセロール (DAG) やイノシトール 1, 4, 5 三リン酸 (IP3) などの細胞内シグナルを惹起してインスリン分泌を増強する。現在使用されているインスリン分泌促進薬はこれらの細胞内シグナルを標的としている。例えば、インスリン分泌促進薬であるスルホニル尿素薬は K_{ATP} チャンネルと Epac2 を、グリニド薬は K_{ATP} チャンネルを、インクレチン関連薬は cAMP シグナルを介し Epac2 と PKA を標的としている。このようにβ細胞シグナリングの解明はインスリン分泌機構の解明のみならず糖尿病の病態やインスリン分泌促進薬の作用機構の解明、さらには新たな糖尿病治療薬開発の基盤となっている。インスリン分泌の研究はプロテオミクスやメタボロミクスなどの包括的な分析方法や様々な可視化技術の利用により研究が急速に進化している。本講演では最近の我々の研究成果をもとに、新たなインスリン分泌メカニズムと糖尿病治療薬開発における意義について考察する。