

生体調節研究所 遺伝生化学分野 (泉研究室)

泉研の研究テーマは糖尿病・肥満など代謝疾患の成因・発症機構や病態生理を分子の言葉で理解することです。私たちは世界で一億人以上いると言われるこの病気の治療に貢献するため、真正面からこの問題に取り組み、常に最先端の研究を行ってきました。私達と一緒にこの大きな問題に取り組む熱意ある方の参加を待っています。興味のある方は気軽に研究室を訪問してみてください。もしくは下記メールアドレスにお問い合わせください。

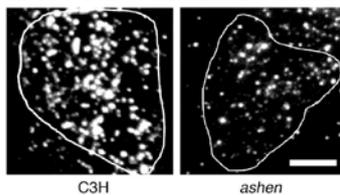
連絡先：泉 哲郎 E-mail: tizumi@showa.gunma-u.ac.jp HP: <http://www.imcr.gunma-u.ac.jp/lab/molend/index-j.html>

膵β細胞におけるインスリン分泌機構 (分泌顆粒の分泌機構)

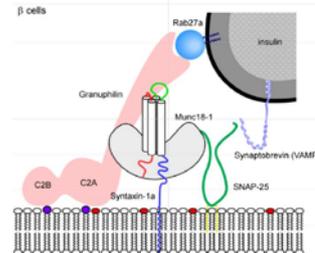
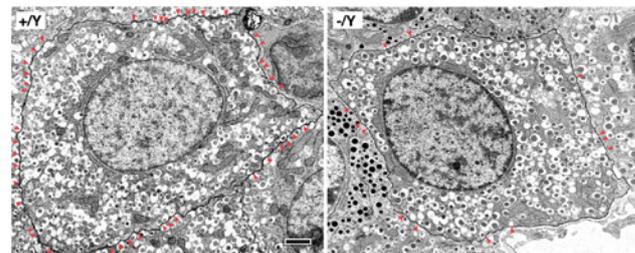
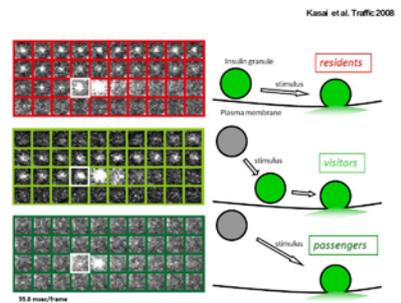
細胞内では私達の社会と同じように複雑な物流ネットワークが張り巡らされており、様々な積み荷 (たんぱく質や脂質など) が活発にオルガネラ間を行き来しています。積み荷の輸送は膜小胞によって行われ、これをメンブレントラフィックといいます。この交通網が少しでもおかしくなると、様々な疾患を引き起こしてしまいます。インスリンの分泌もこのメンブレントラフィックによって行われており、そのなかでも「調節性分泌」という機構によって巧妙に制御されています。膵β細胞はグルコースの濃度が上がったことを感知すると、あらかじめ「在庫」として膜小胞 (分泌顆粒といいます) に貯蔵してあったインスリンを細胞膜まで輸送し、細胞外に放出します。このメカニズムに異常が生じると、糖尿病をはじめとした代謝異常を引き起こします。私達はマウスや培養細胞を実験材料としてこのインスリンの分泌機構を分子レベルで解明することを研究テーマの一つにしてします。また、インスリンの分泌以外の様々な調節性分泌系 (膵α細胞、脳下垂体細胞等) も研究しています。



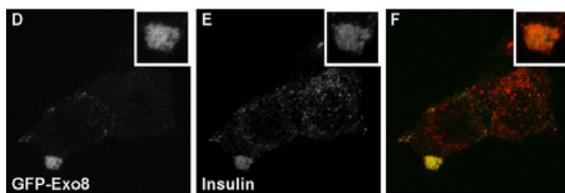
Rab27a 欠損マウス (ashen) (左図：左の灰色のマウス。右のマウスは野生型) は色素異常を示しますが、さらにインスリン分泌も大きく阻害されることを発見し、Rab27a がインスリン分泌経路に重要な働きをしていることを世界で初めて証明しました Kasai K, et al (2005) J. Clin. Invest., 115, 388-396。 (左下図：全反射顕微鏡 (下図) で細胞膜上のインスリン顆粒を観察したもの。Rab27a が欠損してしまうと、細胞膜にいるインスリン顆粒が著しく減少する)



全反射顕微鏡を用いて生きたβ細胞からインスリンが分泌される様子をライブイメージングした画像 (右図)。インスリンの分泌には3種類の様式があることを発見しました (右モデル図)。
Kasai K et al. (2008) Traffic, 9, 1191-1203.



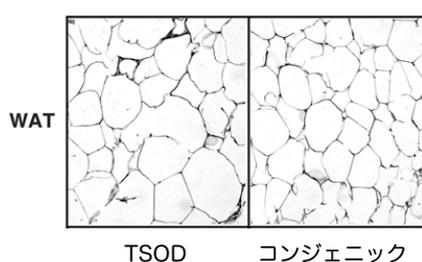
インスリン分泌抑制タンパク質グラニューフィリンの発見。Rab27aのエフェクター (Rab27aと結合して機能するタンパク質のこと) として発見され、そのノックアウトマウスはインスリン顆粒の細胞膜へのドッキングがなくなってしまう。(左左図：電子顕微鏡写真。左が野生型マウスのβ細胞、右がグラニューフィリンノックアウトのβ細胞。赤い矢頭は細胞膜にドッキングしたインスリン顆粒) インスリン顆粒の細胞膜へのドッキングは、この場合むしろ分泌抑制に働いていることを発見しました Gomi H et al (2005) J. Cell. Biol., 171, 99-109。 (左右図：細胞膜上にインスリン顆粒を係留している Rab27a-Granuphilin 複合体のモデル図。インスリン顆粒のドッキングや、細胞膜との融合、放出過程には様々なタンパク質が機能しています。)



(左図) 緑色蛍光タンパク質 GFP を融合させたエキソフィリン8タンパク質をβ細胞内に発現させ、インスリン顆粒と共に蛍光顕微鏡で観察した図。エキソフィリン8も Rab27aのエフェクタータンパク質の一つですが、β細胞内に過剰発現させると、インスリン顆粒をエキソフィリン8の局在するアクチン網領域にとどめてしまいます。(左図左：GFP-エキソフィリン8、左図中：インスリン顆粒、左図右：重ね合わせ画像)
Mizuno K et al. (2011) Mol. Biol. Cell., 22, 1716-1726.

動物モデルを用いた、糖尿病・肥満の成因や病態生理

自然発症糖尿病・肥満モデルマウスである TSOD マウスを用いて、糖尿病や肥満の原因遺伝子を同定し機能解析することを目指して研究を行っています。TSOD マウスは通常の飼育条件でも著しい高血糖と肥満になるので、このマウスのゲノムのどこかに異常があると考えられます。どこに異常があるかを調べるため、TSOD マウスに正常マウスの染色体領域を置換したマウスを作成 (コンジェニックマウスといいます) して、血糖値や脂肪量などが正常に戻ることを指標にして原因遺伝子を同定して行きます。私達はこの解析により、脂肪蓄積の分子メカニズムの一つを解明しつつあります。



(上図) 野生型マウス (右) と TSOD マウス (左)。TSOD マウスは激しい肥満と高血糖を呈する。

(左図) 白色脂肪 (WAT) の細胞の大きさを示した図。TSOD マウスでは肥大した脂肪細胞が観察されますが (左)、第二染色体を正常マウスと置換した TSOD マウス (コンジェニックマウス) では細胞容量が小さくなることを発見しました Mizutani S et al (2006). Mammalian Genome, 17, 375-384。さらに私達はその第二染色体上にあるとされる原因遺伝子を同定しました (投稿準備中)。



恒例の昼食会 (川原町のイタリアンレストラン) 教授のおごりです♪