

課題名： 先端的光技術によるインスリン開口放出機構の可視化と制御

氏名： 高橋倫子

機関名： 東京大学

### 1. 研究の背景

糖尿病の有病率はわが国をはじめ世界的にも漸増しており、根本的な治療法の開発が求められている。本疾患の主要な成因のひとつに膵臓でのインスリンの分泌異常が挙げられる。しかし、分泌を調節するメカニズムには、不明な点が多く残されている。

### 2. 研究の目標

分泌にかかわる蛋白質の動きや作用を、生体標本の内部で実時間解析することにより、分泌のメカニズムを明らかにする。  
また、光によって分泌を制御する可能性を探索する。

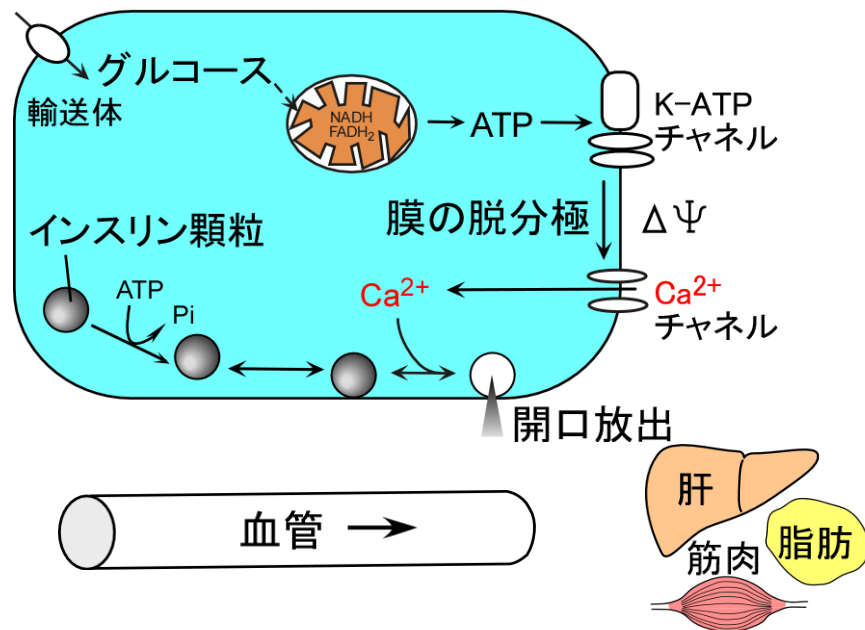
### 3. 研究の特色

これまでは、複数種類の蛋白質の動態と分泌現象の関連を、同時にとらえることは不可能であった。今回は、特殊レーザーを光源とし、生体深部の微細観察を可能とする2光子励起画像法と、新規に開発がすすめられている蛍光色素を活用する。それらの光学的特性を生かすことにより、蛋白質間の相互作用と生理現象の関連を解析することが初めて可能となる。

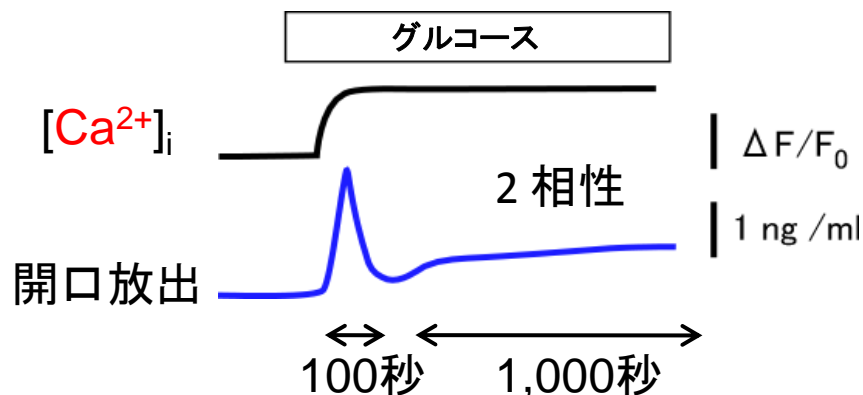
### 4. 将来的に期待される効果や応用分野

分泌メカニズムの解明や、光照射による細胞の活性化は、糖尿病の病態解明や治療法開発につながる可能性が期待される。まず膵臓にて技術の樹立を開始するが、生物学医学に広く貢献する汎用性の高い方法論の構築を目指す。

膵島β細胞から分泌されるインスリンは血糖調節や生体の成長にかかわる。

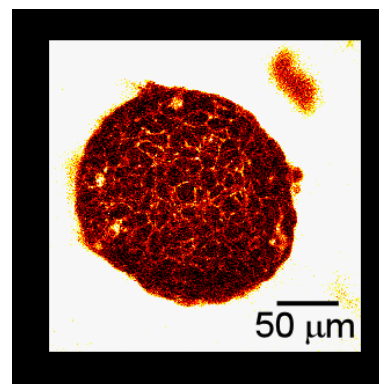


インスリンは2相性に分泌される。初期分泌は血糖調節に特に重要。



2光子励起顕微鏡を用いた膵島内インスリン分泌現象の可視化。

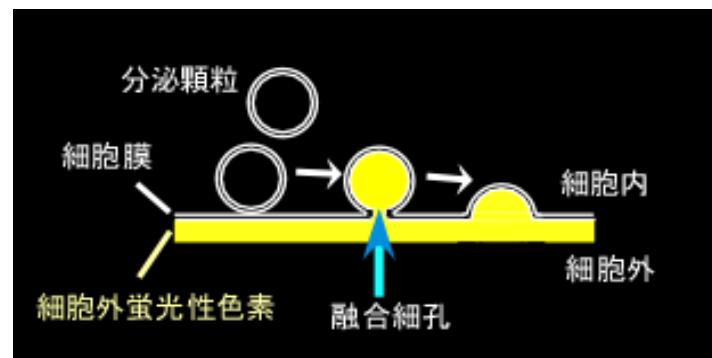
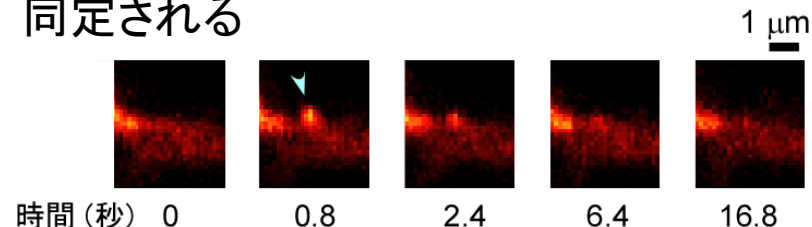
水溶性色素で還流して膵島の細胞外を標識



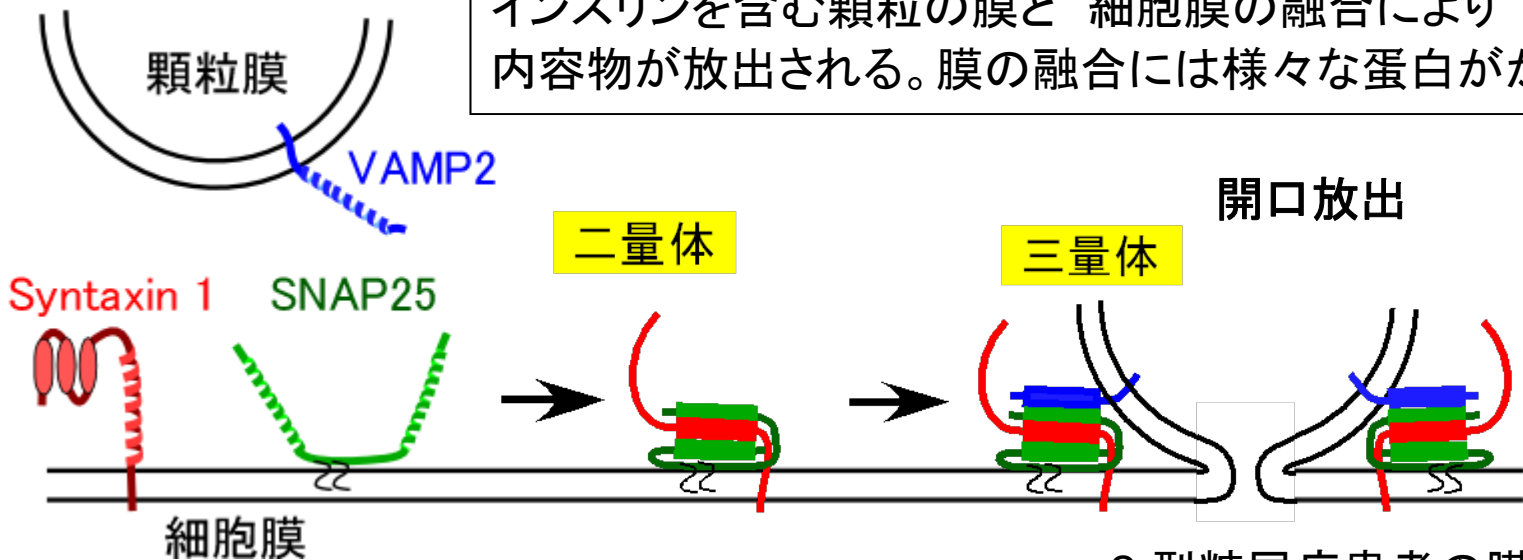
2光子顕微鏡は

- ・組織の深部観察
- ・微細構造の観察
- ・複数種の蛍光観察に適する

インスリン分泌は点状蛍光の出現として同定される



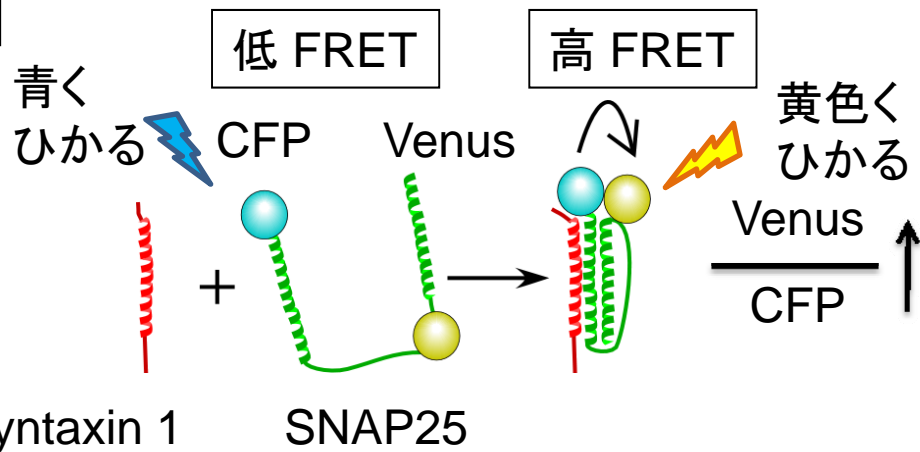
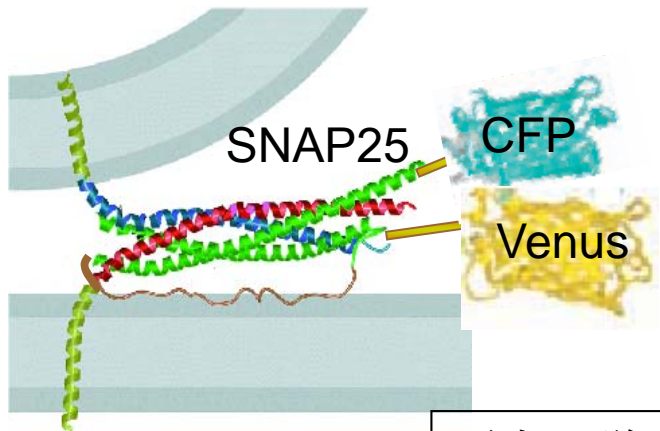
インスリンを含む顆粒の膜と 細胞膜の融合により  
内容物が放出される。膜の融合には様々な蛋白がかかわる。



2 型糖尿病患者の膵島で  
蛋白発現低下

蛍光エネルギー移動(FRET)

膜融合にかかわる蛋白を遺伝子工学的に  
蛍光標識。下記は構造変化や複合化により  
色が変わるプローブの一例。



蛋白の蛍光標識法と2光子励起法を組み合わせ、  
分泌の速さや量の調節メカニズムを解明する。