

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	膵β細胞におけるセロトニン代謝異常の妊娠糖尿病発症への関与				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久
	研究分担者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	木村 俊秀
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	石川 智久

講演題目	妊娠期におけるメラトニン関連分子の膵β細胞における発現および機能の解析
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】妊娠糖尿病の発症機構に関しては不明な点が多い。ゲノムワイド関連解析により、妊娠糖尿病の疾患遺伝子関連領域として、メラトニン MT₂ 受容体遺伝子 MTNR1B の変異が報告された。β細胞にも MT₂ 受容体は発現しており、インスリン分泌の抑制をもたらす。メラトニンは、セロトニンから AANAT による <i>N</i>-アセチルセロトニンの生成を経て、HIOMT により生成される。β細胞では、セロトニンは妊娠中期に特異的に生成され、妊娠時のインスリン抵抗性状態を代償するためのβ細胞量の増大及びインスリン分泌の増加をもたらすことが知られている。そのため、β細胞内で妊娠期にセロトニンからメラトニンが生成されれば、β細胞機能に影響する可能性が考えられる。そこで本研究では、妊娠期におけるメラトニン関連分子のβ細胞における発現および機能の解析を行った。</p> <p>【成果】妊娠期および非妊娠期の C3H/He マウス単離膵島において、メラトニン受容体 MT₁ 及び MT₂ 受容体の mRNA 発現を確認した。同様に、妊娠期、非妊娠期膵島における AANAT のタンパク質、mRNA 発現も確認した。AANAT の発現は、アデニル酸シクラーゼ活性化薬 forskolin 処置により有意に増大した。すなわち、AANAT はβ細胞内 cAMP レベルの上昇を介して発現が増大することが示唆された。また、若週齢マウスでは認められなかった HIOMT の発現が、高週齢妊娠及び超高齢非妊娠マウス単離膵島において認められた。すなわち、妊娠や高齢により膵島内でメラトニン合成酵素の発現が誘導され、メラトニンが生成される可能性が示された。以上の結果より、妊娠及び加齢によりβ細胞においてメラトニンが生成されること、さらに、その生成は細胞内 cAMP 濃度の上昇による AANAT の発現増加によって制御されることが示唆された。</p> <p>【今後の展望】ゲノムワイド関連解析により妊娠糖尿病とメラトニン受容体遺伝子の変異との関連が示唆されており、メラトニンシグナリングの変化が妊娠糖尿病発症に関与する可能性が考えられている。本研究結果により、もし妊娠期においてβ細胞における AANAT の発現や機能が亢進すれば、セロトニンとメラトニンのバランスが崩れ、メラトニンの作用が優位になることでインスリン分泌量が低下し、妊娠糖尿病が発症するという仮説が立てられる。妊娠糖尿病発症機構の解明に繋がる可能性があるこの仮説を証明するべく、さらなる検討を行っていく予定である。</p>