

「膵β細胞でのインスリン生成機構に関わる受容体タンパク質に関する研究」

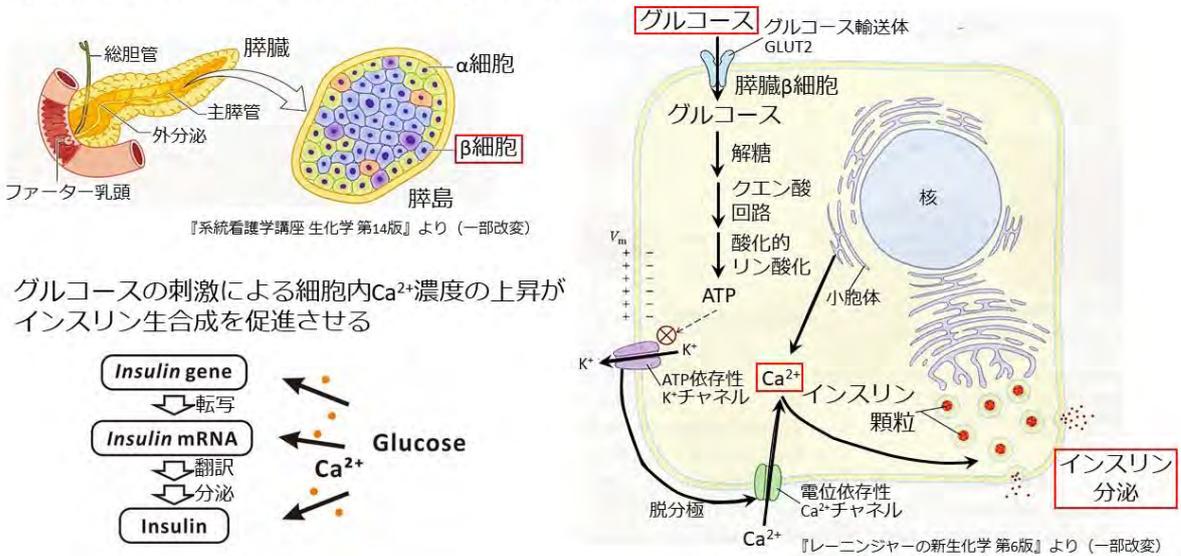
2022年3月19日(土)午後7時半から9時まで、奈良県立医科大学医学部生化学講座助教の牧野舞さんに、現在の研究について30分余りお話しいただき、その後50分ほどの質疑応答を行った。以下に講演内容の概要を報告する。なお、研究の詳細については未発表のものとのことですので略している。

膵臓のランゲルハンス島β細胞（高校ではB細胞）からは、よく知られているようにインスリンが分泌されている。この経路は、以下のようなしくみである。

β細胞の細胞膜にあるグルコース輸送体（GLUT2）によって細胞内にグルコースが取り込まれ、呼吸によってATPが作られる。そのATPが細胞膜上のATP依存性K⁺チャンネルを閉鎖する。これによって脱分極が起こり、電位依存性のCa²⁺チャンネルが開いて外からCa²⁺が流入した結果、インスリンの分泌小胞が細胞膜と融合してエキソサイトーシスが起こってインスリンが細胞外へ分泌される。

膵β細胞におけるインスリン生成とカルシウムイオン

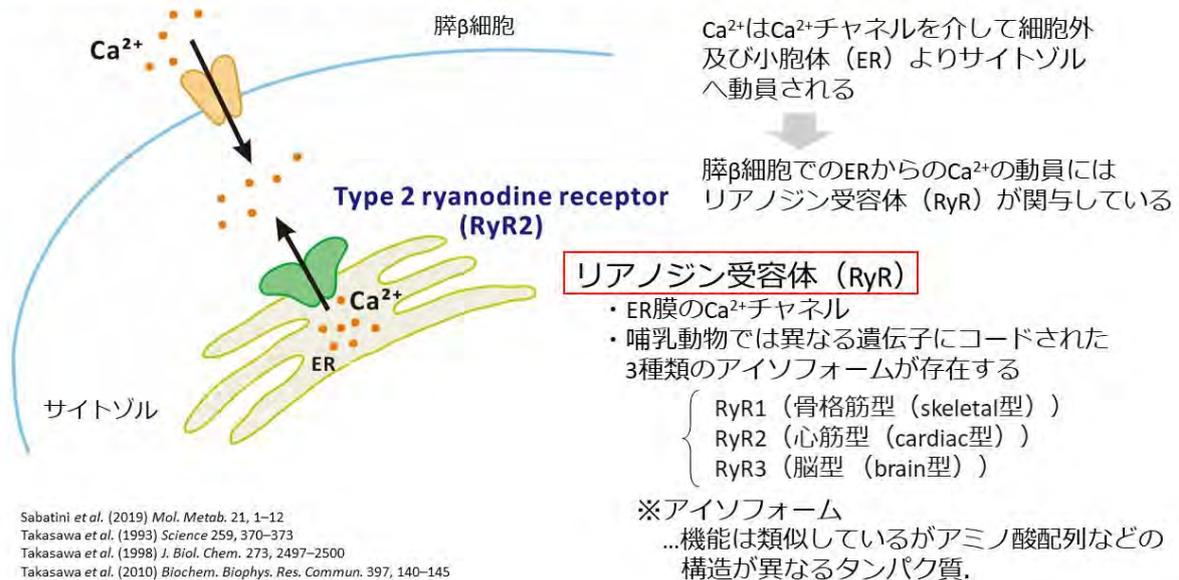
インスリンは膵臓のランゲルハンス島（膵島）β細胞で生成される



Ca²⁺は、Ca²⁺チャンネルを介して細胞外及び小胞体（ER）よりサイトゾルへ動員される。ERからのCa²⁺の動員には、リアノジン受容体（RyR）が関与している。RyRは、ER膜のCa²⁺チャンネルであり、哺乳動物では異なる遺伝子にコードされた3種類のアイソフォーム（機能は類似しているがアミノ酸配列などの構造が異なるタンパク質）が存在する。すなわち、RyR1（骨格筋型 skeletal型）・RyR2（心筋型 cardiac型）・RyR3（脳型 brain型）である。この2番目のRyR2は心臓で発見されたが、膵臓や他の器官でもはたらいている。ただし、膵β細胞で発現するRyR2はislet-type RyR2であり、心筋で発現するcardiac-type RyR2とは異なり、exon75領域（ヒトでは全部で105あるexonの75番目）が欠失している。exon75の有無という選択的スプライシングは組

織特異的に起こっている。この事実がインスリンの生合成と何か関りがあるのではないかと考えて、研究を行っている。

カルシウムイオンの動員とリアノジン受容体 (RyR)



(2枚の図は、牧野さんからご提供いただきました)

中道註:「スプライス部位変異」に関してネット検索すると、以下のような説明があったので紹介します。

* バイオインフォマティクスにおけるゲノム情報の基礎知識

https://cmg.med.keio.ac.jp/cms/wp-content/uploads/2011/08/basic_of_genetics.pdf

最後のスライドに「スプライス部位変異」の説明あり

* がん細胞で異常なタンパク質が作られる仕組みを「mRNA再スプライシング」現象から探る

https://www.jstage.jst.go.jp/article/faruawpsj/51/1/51_22/_pdf/-char/ja

～アンケート結果～

当日の参加者は講師を除き 13 名。アンケートには参加者全員から回答が得られ、関心の高さが伺える。以下にアンケート回答のまとめを報告する。 (感謝の言葉は省略)

1. 参加者の年代

30代 4名 40代 2名 50代 3名 60歳以上 4名

2. 今回の催しをどのようにして知りましたか

メーリングリスト 8名 主催者からの直接の案内 4名 その他 1名

3. 今回のテーマについて

とても興味深かった 11名 やや興味深かった 2名

4. 内容の難易度はいかがでしたか

とても難しかった 2名 やや難しかった 8名 ふつう 3名

5. 講師への質問やコメントがあればお書きください。

- * 不勉強ながらも今後の報告が気になる内容でした。
- * 大変わかりやすい説明で、素人でも理解することが出来ました。大学を離れてしまうと最新の研究に触れる機会が殆どないので、このような講演を聞かせていただくととても刺激を受け、勉強になります。研究もこれからが面白くなるころかと思えます。今後一層のご活躍をお祈りしております。
- * 高校生にとって抽象的で、やや難解な分子生物学の中でも、特に具体例の知らない部分だったので、興味深く聞かせていただきました。
- * 大変興味深い内容でした。ちょうど生物の模擬試験の解説で、イントロンの gt-ag 配列の問題をやったところでした。最先端の科学に触れる機会がどうしても減っている中ですが、探究的な学習などで教員自身が学ぶ必要性が増えてきています。今後、しっかりと復習したいと思います。
- * 細胞膜からのカルシウムイオンの影響との関連が気になっていましたが、最後の方の質問のやり取りで理解が深まりました。選択的スプライシングやクリスパーなど、基本的なところの説明を絶妙に省略していただけたおかげで研究内容についてよく考えることができました。
- * 個人的にはイントロンのドナー配列セットのことを知らなかったもので、授業のネタにすると同時に今後注意深く見ていこうと思いました。
マウスの結果が分かったらぜひまた機会を作って教えていただけたらうれしいです。
スライドもいろいろと配慮されており、とても分かりやすかったです。
- * 研究の段階を一つずつ示してくださっているスライドで、解き明かされる手順がわかりやすかったです。mRNA は奥深いですね。
- * 小胞体上のカルシウムイオンチャネルとインスリン生合成に何らかの関わりがあるというのはとても不思議な気がしました。今後の研究の進展を心待ちにしております。

*とても勉強になりました。

*実際の実験操作などの知識がなく、理解しにくところもありましたが、あとの皆さんの質疑応答を聞いていて、概ね理解することができました。

*高齢者にとっては、新しい技術の説明部分は理解が困難でした。しかし、高校生物で学習するインスリンについて、その生合成にカルシウムイオンが関わっていること、ER膜にあるカルシウムチャンネルをコードする遺伝子にアイソフォームが存在し、その違いにスプライシング部分の塩基配列が関わっていることなど、これまで聞いたことのない多くの話題に触れることができ大変興味深かったです。

6. 今後取り上げてほしいテーマ・ご感想・ご意見などがあれば自由にお書きください。

*新課程生物では進化が中心になるので進化関係で何か面白いテーマがあればありがたいです。

*今回のような実際の研究のお話を聞く機会はとても勉強になるので、次回があればぜひ参加させていただきたいと思います。

*今日もいろいろ学ばせていただき、有意義な時間を過ごさせてもらいました。本題とはずれるのでこちらに書きますが、こんなところにもカルシウムイオンが関わっているんだあとと思いました。

*高校の教員という枠でのお話でしたので、他の先生方のされる質問なども大変視点が近く、良い勉強ができました。

*こんなに質問が出る会は珍しいなと思いました。皆さんの質問も的確で一つ一つの回答を聞くほど、よくわかっていく感じでした。スライドが端的でポイントをはっきり示されていたことも影響していたのでしょうか。参加者同士で議論するという感じではありませんでしたが、皆さんの気になるポイントは結構共通していたように思うので牧野先生はちょっとつらかったかもしれないですが、参加者の頭はものすごく回転していて汗かいていたような気がします。個人的にはいいT&Dだったなと感じています。先生たちの本気を見た気がしました。いつも中道先生のアンテナには恐れ入ります。次回もお声がけいただけると幸いです。

*以前お話があった、「アクアポリンによる細胞の吸水メカニズム」や進化に関するテーマがあれば、お話を伺いたいです。その他でも、興味深いお話は何でも伺いたいです。

*選択的スプライシングの具体的な例としてなど授業に活かせる内容でとても勉強になりました。

*お話をお聞きした直後はよく解りませんでしたが、皆様の質問と先生の回答をお聞きしている間にだんだん理解が進み面白くなりました。質疑応答で理解ができるようになったのは初めてでしたので自分でも驚いています。授業でも同じことが起こるのだとすると生徒が先生になんでも質問できる雰囲気は大事だなと思いました。