

| | |
|------|-------------------|
| 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細胞におけるメラトニン生合成関連遺伝子の発現変化による 妊娠糖尿病発症の可能性 | | | | |
| 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 | 妊娠マウス膵島におけるメラトニン関連分子の発現変化 |
| 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は未だ不明であるが、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 MT_2 受容体遺伝子 $MTNR1B$ の変異が報告され、その関与が示唆されている。膵β細胞にも MT_2 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。一方で、メラトニンの前駆物質であるセロトニンは、妊娠中期にβ細胞で産生が亢進し、インスリン分泌を促進する。発表者らは、β細胞にセロトニンから N-アセチルセロトニン (NAS) を産生する酵素 AANAT が発現していることや NAS がメラトニン受容体を刺激することを見出し、妊娠期ではβ細胞においてセロトニンから NAS が生成・分泌され、MT_2 受容体活性化を介してインスリン分泌が抑制されるのではと考えた。そして、メラトニン関連遺伝子の発現変化により、セロトニンと NAS の生成バランスが崩れることで、妊娠糖尿病を発症するのでは、という仮説を立てた。本研究では、妊娠による膵島におけるメラトニン関連分子の発現変化を詳細に検討した。</p> <p>【成果】AANAT の mRNA 発現は、非妊娠及び妊娠雌性マウスの膵島において同様に認められた。一方、HIOMT の mRNA 発現は、若齢の非妊娠及び妊娠雌性マウスの膵島では認められなかったが、高齢の妊娠雌性マウス及び超高齢の非妊娠雌性マウスの膵島で認められた。また、妊娠により、膵島におけるメラトニン MT_1 受容体のタンパク発現量は減少するのに対し、MT_2 受容体は増加することが示された。以上の結果より、膵島では妊娠によりセロトニン生成が増加するとともに、NAS も生成されてセロトニンと適度に拮抗するが、加齢により NAS よりも活性の強いメラトニンが生成されると、インスリン分泌抑制系が優位になる可能性が示された。</p> <p>【今後の展望】本検討により、妊娠に加えて、加齢が膵島におけるメラトニンシグナルによるインスリン分泌制御系に影響を及ぼす可能性が示された。妊娠糖尿病のリスクは高齢の方が高い。加齢による膵島における HIOMT の発現によるメラトニン生成と、妊娠によるメラトニンの作用亢進が組み合わせられれば、セロトニンとメラトニンの作用バランスが崩れ、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成立する。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> |