

課題番号: **LS032**
助成額: 94 百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

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

高橋 倫子 東京大学大学院医学系研究科 講師
Noriko Takahashi



専門分野
生理学

キーワード

分子細胞生理学 / 刺激分泌連関 / 内分泌学 / バイオイメージング / タンパクの構造・動態・機能 / 糖尿病 / 神経伝達

WEB ページ

<http://www.bm2.m.u-tokyo.ac.jp/takahashi/>

研究背景

神経伝達物質の放出やホルモンの分泌は、細胞膜と小胞膜の融合を伴う複雑な現象で、その障害は疾患の成因にも深くかかわる。膜融合に関連する蛋白は数多くあり、生化学的に複合化することが示されている。しかし、複合化の時期や機能との関連は不明であり、分子動態と機能を同時に測定する新規方法論の開発が望まれている。

研究目的

生体組織の微細構造観察や機能の測定に適する 2 光子励起画像法を基軸に、異なる分子間の複合化を実時間測定するために、蛍光寿命測定による分子間 FRET の計測系を立ち上げた。糖尿病の成因に深くかかわる膵ランゲルハンス島と神経シナプスを対象とし、蛋白複合化率の定量・比較を進め、生理機能との関連解析を目指す。

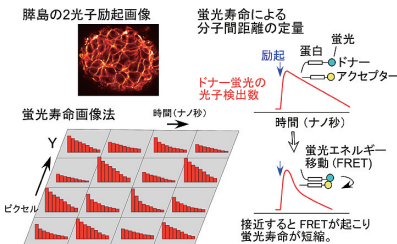
実績

代表論文: Physiol. Rev., 92, 1915-64, (2013)
受賞: 日本糖尿病学会賞 (リリー賞) 日本糖尿病学会 (2011 年 5 月)
日本医師会医学研究奨励賞 日本医師会 (2011 年 11 月)

研究成果

2 光子励起・蛍光寿命測定法の開発応用

超短パルスレーザーを光源とする 2 光子励起画像法は、ナノ秒で減衰する蛍光寿命の測定にも応用可能で、生体組織内部でおこる蛋白複合化の実時間計測が可能となった。

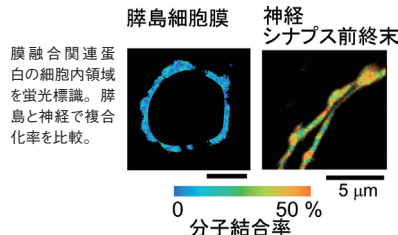


膜融合過程における関連蛋白複合化の実時間検出

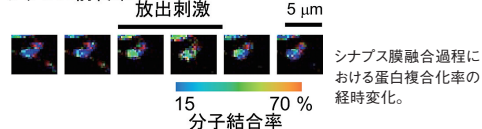
関連蛋白の細胞外領域を標識。膜融合に伴う複合化の検出に成功。

分泌準備状態における膜融合関連蛋白の複合化

二種類の分泌関連蛋白を、分子生物学的に二種の蛍光で標識。両者の間で起こる蛍光エネルギー移動 (FRET) を測定。インスリン分泌細胞では、蛋白の複合化はほとんどなく、反面、刺激後瞬時に放出するシナプス前終末では顕著な複合化が検出された。



シナプス前終末



2030 年の
応用展開

インスリン分泌の量や速さは耐糖能に深く関連し、2 型糖尿病患者の膵島では、膜融合関連蛋白の発現低下が報告されている。各種の蛋白がもつ分泌調節機能を解明するこ

とにより、病態に応じた治療法の提示が可能となる。蛋白複合化や生理機能の測定法は、再生医療の過程で得られる組織の機能評価でも有効性が期待される。