

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		β細胞に発現する甘味受容体の機能と生理学的意義の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Function of sweet taste receptor in pancreatic beta-cells			
研究氏 代表 者	カタカナ CC	姓)ナカガワ	名)祐子	研究期間 B	2010 ~ 2011 年
	漢字 CB	中川	祐子	報告年度 YR	2010 年
	ローマ字 CZ	Nakagawa	Yuko	研究機関名	群馬大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		群馬大学 生体調節研究所・助教			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。) 本研究はインスリンを分泌する膵β細胞に発現する甘味受容体の機能の詳細とその生理学的意義を明らかにすることを目的としている。 申請者は膵β細胞における細胞内シグナル伝達に興味をもち、それを詳細に解析するため、生きたβ細胞において細胞内メッセンジャーをリアルタイムで測定できる鋭敏な測定系を開発した。その方法を用いて、生理的にもっとも重要なインスリン分泌刺激因子グルコースの作用を解析した。一般にグルコースはβ細胞内で代謝され、その過程で産生されるATPによりATP感受性Kチャネルが抑制されCa²⁺が流入して分泌が惹起されると考えられている(代謝説)。しかし鋭敏な測定系により細胞内シグナルを解析すると、グルコース投与の数秒後にCキナーゼが活性化されるという予期せぬ結果が得られた。このような素早い反応は代謝説では説明できないため、申請者はグルコースを感知する受容体が細胞膜に存在するのではないかという仮説を立て、検証を行った。その結果、舌の味蕾に発現し、糖や甘味料を感知する甘味受容体がβ細胞に発現し、機能していることを見だし報告した(PLoS ONE4:e5106, 2009)。本研究では新たに、グルコース刺激数十秒以内にcAMPの持続的な上昇、Ca²⁺の二相性の上昇およびPKCによるリン酸化が起こることを示した。また、これらセカンドメッセンジャーの動態は代謝非依存的に起こることも明らかにした。この代謝非依存的におこるグルコース応答を惹起するメカニズムを明らかにするために、β細胞に発現する甘味受容体の関与を想定し検討を行った。その結果、T1R3siRNAを導入した細胞ではグルコース応答性インスリン分泌が有意に低下していた。また、甘味受容体の阻害剤であるグルマリンを用いた場合でも同様の結果を得た。このことよりグルコース応答性インスリン分泌には代謝非依存的経路が存在し、この経路に甘味受容体が関与することが示唆された。					
キーワード FA		インスリン			

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	膵β細胞における甘味受容体の機能							
	著者名 ^{GA}	中川 祐子	雑誌名 ^{GC}	生化学					
	ページ ^{GF}	647-651	発行年 ^{GE}	2	0	1	1	巻号 ^{GD}	7
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

The sweet taste receptor, a dimeric complex composed of taste receptor type 1, member 2 (T1R2) and taste receptor type 1, member 3 (T1R3), is critical for sweet taste sensation in the taste buds. T1R2 and T1R3 contain a large extracellular domains which bind various sweet molecules. Recent studies have shown that this receptor is also expressed in the extragustatory system, including the gastrointestinal tract, pancreatic β-cells, and glucose-responsive neurons in the brain. We found recently that the sweet taste receptor agonists induce insulin secretion in pancreatic β-cells (PLoS ONE4:e5106,2009). Additionally we shown that sucralose, artificial sweeteners known to act as an sweet taste receptor agonist, induced biphasic increase in $[Ca^{2+}]_c$, sustained increase in $[cAMP]_c$, and sustained activation of PKC.

In pancreatic β-cells, glucose stimulates insulin secretion depend on metabolism. However recent studies have shown that glucose induced PKC activity within a few seconds, and mannoheptulose, which is a hexokinase inhibitor, couldn't affect this PKC activity induced by glucose. Then we examined whether or not the sweet receptor is involved in the glucose induced insulin secretion. As a result, T1R3 siRNA and gurmarin, which block the neural response to sweet tastants in rodent, could inhibit the glucose induced insulin secretion partially. These data indicate that there is a metabolic -independent glucose stimulated insulin secretion pathway mediated by sweet receptor signalings.