

OS05-2 ジアシルグリセロールキナーゼの膜β細胞脂質シグナリング制御機能と糖尿病治療標的としての可能性

○金子 雪子¹, 石川 智久¹

¹静岡県大葉

ジアシルグリセロール (DAG) は、プロテインキナーゼ C の活性化などを介して作用を発揮する脂質シグナル分子であり、膜β細胞においてもインスリン分泌調節の一翼を担っている。この DAG をホスファチジン酸に変換することで細胞内 DAG 量を調節しているジアシルグリセロールキナーゼ (DGK) は、種々の組織において生理的な細胞機能調節や病態発症への関与が示唆されている。しかし、β細胞における DGK の発現や機能についての報告はない。そこで我々は、10 種類の DGK アイソフォームの中で、Ca²⁺ により活性調節を受ける type I DGK すなわち DGK α , β , γ に着目し、β細胞における発現と機能について検討を行った。その結果、マウスβ細胞に DGK α と γ が細胞質に発現していること、また、β細胞株 MIN6 でのグルコースや高濃度 K⁺ によるインスリン分泌反応および細胞内 Ca²⁺ 濃度上昇反応が type I DGK 阻害薬 R59949 の処置により強く抑制されることを見出した。また、GFP 融合 DGK α あるいは γ を MIN6 細胞に発現させて画像解析を行なった結果、高濃度 K⁺ により、type I DGK の活性化の指標である細胞質から細胞膜への移行が DGK α , γ とも観察された。また、siRNA 導入により DGK γ をノックダウンした MIN6 細胞では、グルコースおよび高濃度 K⁺ によるインスリン分泌量が有意に低値であった。以上の結果から、β細胞において、type I DGK は細胞内 DAG 量を調節することでインスリン分泌に対し促進的に働く脂質調節分子であることが示唆された。本発表ではさらに、骨格筋においてインスリン抵抗性への関与が示唆されている DGK δ のβ細胞における発現や機能に関する最新の知見も紹介したい。