

GS01-1 膵β細胞における type-1 DGK による DAG 代謝を介したインスリン分泌調節の意義

○澤谷 俊明¹, 金子 雪子¹, 石川 智久¹

¹静岡県大院薬

2 型糖尿病において、インスリン分泌不全に対する膵β細胞内ジアシルグリセロール (DAG) の過剰蓄積の関与が示唆されていることから、細胞内 DAG 量の調節はβ細胞機能維持に重要であると考えられる。我々は、DAG 代謝酵素である DAG キナーゼ (DGK) のうち、type-1 DGK である DGK α および γ 機能低下がインスリン分泌を低下させることを報告してきた。そこで、本研究では膵β細胞における type-1 DGK 機能低下によるインスリン分泌抑制機序および、その 2 型糖尿病への関与について検討した。膵β細胞株 MIN6 細胞において、1 μM R59949 (type-1 DGK 阻害薬) および 10 μM DiC₈ (DAG アナログ) 処置により、グルコース誘発 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ オシレーションが PKC 依存的に増強された一方、10 μM R59949 および 100 μM DiC₈ 処置下では PKC 非依存的に抑制された。また、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の結果と同様に、1 μM R59949 および 10 μM DiC₈ 処置によりグルコース誘発インスリン分泌反応 (GSIS) は促進され、10 μM R59949 処置で GSIS は抑制された。電位依存性 Ca^{2+} チャネル電流も 10 μM R59949 および 100 μM DiC₈ 処置により抑制された。また、2 型糖尿病モデル NSY マウス単離膵島において DGK α および γ 発現低下が認められ、糖尿病病態下では DGK の機能が低下していることが示唆された。本知見より、DGK α および γ の機能低下により蓄積した細胞内 DAG は、蓄積の程度によりインスリン分泌を二面性に制御することが示された。すなわち、2 型糖尿病の進行の程度により、type-1 DGK による DAG 代謝を介したインスリン分泌反応が大きく変化すると考えられる。