

第 102 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2005 年 12 月 6 日(火) 17 時 30 分~18 時 30 分

場 所: 実習館 2 階総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者: 上原 俊介 氏

(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体膜機能生化学)

タイトル: 末梢におけるグルタミン酸シグナリングの生理的意義:
ランゲルハンス氏島と破骨細胞を中心として

私の所属する研究室は、グルタミン酸が中枢神経系だけでなく末梢においても情報伝達物質として機能していることをこれまで明らかにしてきた。私は一連の研究の中で、末梢におけるグルタミン酸分泌細胞を複数同定してきた。そして、グルタミン酸が細胞機能を制御していることを見出した。本日は、まず、膵臓ランゲルハンス氏島(ラ氏島)を例として末梢におけるグルタミン酸シグナリングがどのようなものか述べる。続いて、最近見出した骨のグルタミン酸シグナリングにつき述べる。

末梢のグルタミン酸シグナリングを解析するにあたり、我々は小胞型グルタミン酸輸送体 (vesicular glutamate transporter, VGLUT) に注目した。VGLUT はグルタミン酸の小胞内濃縮を司る能動輸送体であり、グルタミン酸分泌細胞のよいマーカーとなると考えられるからである。ラ氏島において VGLUT は 細胞のグルカゴン含有分泌顆粒に局在していた。このことはラ氏島ではグルタミン酸がグルカゴンとともに分泌されることを示唆している。私は、単離ラ氏島を用いてこのことを実証した。このグルタミン酸は代謝型受容体を介してグルカゴン分泌を抑制する。つまり、ラ氏島において、グルタミン酸シグナリングはグルカゴンの分泌制御系として機能していると結論した。

骨組織は各種のグルタミン酸受容体を発現していることが知られており、グルタミン酸が伝達因子として機能していると考えられている。しかしながら、グルタミン酸の作動機構(つまり、いつ、どこでどのように分泌され、どのような機能を持っているのか)は不明であった。VGLUT1 が破骨細胞のトランスサイトーシスに関与すると考えられる小胞に局在していることを見出した。この小胞にはグルタミン酸が濃縮されており、破骨細胞を KCl あるいは ATP 処理すると、骨分解産物と共に放出された。グルタミン酸は代謝型受容体 mGluR8 を介してトランスサイトーシスを抑制した。すなわち、破骨細胞は、グルタミン酸をトランスサイトーシスにより分泌する。このグルタミン酸はラ氏島の場合と同様に破骨細胞の機能制御系として働いていると考えられる。トランスサイトーシスはカルシウムや cAMP が関わる神経の化学伝達と似た開口放出機構を含むものと考えられる。