

3-4 客員部門

最上 秀夫 (客員准教授)

1) 専門領域： 分子細胞生理学

2) 研究課題：

- a) インスリン分泌シグナルと分泌機構の研究
- b) 血栓・止血形成機構の研究
- c) 破骨細胞のカルシウム輸送機構の研究
- d) 二次元 pH センサの開発と医療応用研究

3) 研究活動の概略と主な成果：

- a) 食物摂取により体内に取り込まれた栄養素は、分解されてグルコース、アミノ酸や脂質として身体に吸収される。とりわけ、血液中のグルコース（血糖）濃度は、膵 β 細胞より分泌される体内で唯一の血糖降下作用のあるホルモン、インスリンにより厳格にコントロールされている。インスリンの分泌不全による血糖の制御の破綻は、糖尿病の中心病態のひとつと考えられているが、その病態メカニズムの詳細は依然として明らかでない。従って、インスリン分泌シグナルとインスリン分泌連関を明らかにすることが、糖尿病の病態メカニズム解明への足がかりとなると考えている。血中のグルコース濃度の変化など様々な刺激により膵 β 細胞において惹起されるインスリン分泌の主要シグナル分子は、 Ca^{2+} 、cAMP、DAG（ジアシルグリセロール）ある。現在、我々は上記インスリン分泌シグナルを同時に測定可能な新たな実験系を確立（論文投稿中）し、インスリン分泌効率との相関を解析している。
- b) 糖尿病の主要合併症は、病的血栓形成による臓器障害である。血栓形成過程は、血管内皮細胞傷害にはじまり、同部位における血小板凝集および凝集塊状での血液凝固までの一連の事象よりなる。この過程には血管内の血漿・血球成分、血管壁の性状および血流状態が深く関与している。従って、血管内での血栓形成過程の詳細な検討が現在求められている。我々は、血管内での血栓形成過程をリアルタイムに検討できる新規実験系を確立し以下の事実を明らかにした。1) 血栓形成過程における血液凝固は、血流に曝されていない、しかもない細胞障害部位より離れた血小板凝集塊の中心部より時空間的進展していく様子が観察された。2) この実験系を用いることにより血小板凝集能および血液凝固能を血管内で評価することが可能となった。一方、血管内皮細胞は、血管内の抗血栓性を保つために様々な働きをしている。そのひとつとして血栓溶解療法に用いられている組織プラスミノゲンアクチベータ（tPA）を分泌している。生体内での分泌動態の詳細は明らかではないが、今回、我々は全反射蛍光顕微鏡法を用いて特異な分泌動態を明らかにした。tPA の分泌（開口放出）はインスリンや神経伝達物質など分泌などと比較して著しく開口放出過程が長く（秒単位、通常はミリ秒単位）、一部は細胞膜にアンカーしたまま滞留していることが観察された。この tPA の分泌様式は血管内の抗血栓性を保持するために有利に働くと考えられた。
- c) 成人において、骨は破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のサイクルを繰り返し絶えずリモデリングされている。同時にこの過程により血中のカルシウム濃度も精緻に制御されている。すなわち、破骨細胞は

血中カルシウム濃度わずかな変化を感知して、酸を分泌し骨を融解してカルシウムを血液中に供給している。しかしながら、破骨細胞が骨からとけ出したカルシウムをどのようにして輸送しているかは、ほとんど明らかになっていない。我々は、ライブセルイメージング技術を用いてこのカルシウム輸送機構の解明に向けて新たな実験系を構築中である。

d) 細胞内で必要とされる物質は、細胞内代謝システム通じて酸素とエネルギー (ATP) を用いることにより最終代謝産物の水と二酸化炭素に変えられる。細胞はそのさまざまな反応過程で生ずるプロトン (H^+) を主に Na^+/H^+ 交換輸送体を介して細胞外に分泌する。この細胞外に分泌される H^+ を測定することにより、逆に細胞内の代謝状態やエネルギー消費率を予測することや、細胞内情報伝達経路が不明でも間接的に濃度依存的な薬物の効果を測定することが可能である。我々は豊橋技科大学と共同研究を行ってシリコンチップ上で直接細胞外 pH を計測するための cell-based bioassay システムを開発し、その医療応用研究を行っている。

4) 学術論文

- 1) **Y. Suzuki, H. Mogami, H. Ihara and T. Urano**, "Unique secretory dynamics of tissue plasminogen activator and its modulation by plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells", *Blood*, **113**, 470-478 (2009).
- 2) **T. Hayashi, H. Mogami, Y. Murakami, T. Nakamura, N. Kanayama, H. Konno and T. Urano**, "Real-time analysis of platelet aggregation and procoagulant activity during thrombus formation in vivo", *Pfluger Archives-Eur J Physiol.*, **456**, 1239-1251 (2008).

5) 著書, 総説

浦野哲盟, 鈴木優子, 林 忠毅, 最上秀夫, 技術講座“生体内リアルタイムイメージングによる血栓形成過程の解析” *血栓止血誌* 19巻 6号 (12月号) (in press)

7) 招待講演

H. Mogami, "Real-time analysis of platelet aggregation and procoagulant activity during thrombus formation in vivo. Frontiers of Biological Imaging", 39th NIPS International Symposium & 7th OIB Symposium, Okazaki, (2008.11).

8) 学会および社会的活動

浜松メディカルホトニクスコースCOE運営委員

イメージング技術講習会, 技術指導, 浜松 2008. 8

産業技術総合研究所ライブセルイメージング講習会

イメージング技術講習会, 技術指導, 筑波 2008. 7

第7回 産学連携推進会議 「生体内血液凝集・凝固反応測定装置」

「高感度GPCR反応化合物スクリーニング装置」 出展 京都 2008. 6

国際バイオEXPO 「高感度 GPCR 反応化合物スクリーニング装置」出展 東京 2008. 7

11) 外部獲得資金

東海産業技術振興財団「新規プリズム式全反射顕微鏡装置に用いる専用観察容器の開発」, 最上秀夫(代表)(2008年-2009年).

科学研究費補助金 基盤研究(C)「膵 β 細胞におけるインスリン分泌シグナル及び分泌に及ぼす温度及び形態因子の影響」, 最上秀夫(代表)(2008年-2010年).

光科学技術研究振興財団「バイオフォトマルの構築をめざして-血糖値を非侵襲検出する発光センサならびに糖による光発生細胞の作成-」, 最上秀夫(分担)(2008年-2009年).

文部科学省 戦略的研究推進経費 光可視化技術を用いた生体防御反応研究による高齢社会の安心実現「高脂血症, 糖尿病などの病的血栓形成機構の解明」, 「骨機能の改善:破骨細胞機能の定量評価」, (2008年-2009年).

文部科学省知的クラスター創成事業「イオン・光マルチモーダルイメージセンサシステムの開発と医療分野への応用」, 最上秀夫(分担)(2008年-2012年).

CREST研究 イオンイメージセンサ技術を利用した医療生体ナノシステム構築「プロセスインテグレーションによる機能発現ナノシステムの創製」, 最上秀夫(領域分担)(2008年-2014年).