

膵臓β細胞におけるインスリン顆粒動態シミュレーション・モデルの試案

竹川久美子¹, 松本卓也¹, 須永泰弘², 柴崎忠雄³, 福島光夫^{3,4}, 玉置久¹, 清野進³

¹神戸大学工学研究科, ²理化学研究所, ³神戸大学医学研究科, ⁴岡山県立大学保健福祉学研究科

kumiko@a1.cs.kobe-u.ac.jp

概要: 膵臓β細胞内でインスリンは顆粒に包まれ細胞膜まで輸送され、細胞外に分泌される。インスリン顆粒の細胞内部で動態や分泌機構に関して未解明な部分が多い。近年の顕微鏡技術の進歩により、細胞膜付近の顆粒の顕微鏡観察が可能になった。この知見をもとに、我々はブラウン運動を用いたモデルを構築してきた。しかし多くの知見から細胞内で顆粒同士は衝突しないと考えられており、本研究は顆粒同士が斥力によって反発するという仮定を導入した新たなモデルを提案する。

1 はじめに

糖尿病は世界的に激増しており、特にアジアでの患者数の増加が著しい。アジア人の糖尿病には、膵臓β細胞でのインスリン分泌に障害があることが示唆されている。アジア人の膵臓β細胞はインスリンの輸送などの動態が障害されていると考えられているが、細胞内でのインスリン顆粒の動態の解明には未だ至っていない。

我々は、全反射蛍光顕微鏡(TIRFM)を用いて、細胞膜付近のインスリン顆粒の動態をリアルタイムで観察することを可能とした。分泌した顆粒の個数を直接測定することができた[1]。

本研究では、この TIRFM から得られたデータや生物学的な知見を基にインスリン顆粒の動態モデルを作り、顆粒の動態のメカニズムをモデルによって解明することを目指す。

2 インスリン顆粒動態モデル

膵臓β細胞の内部には細胞骨格とよばれる構造があり、細胞内部には微小管、細胞膜付近にはアクチンフィラメントが存在している。細胞骨格に沿って輸送されると考えられている[2]。本研究では、細胞内部と細胞膜付近ではインスリン顆粒の動態が異なると考え、膵臓β細胞を内部層と外部層を持つようにモデル化した(図1)。原点を中心とした半径 $R=6901[\text{nm}]$ の球を細胞とし、細胞内には半径 $0.3R$ の球を核として配置した。核から半径 $0.98R$ までの空間を内部層、 $0.98R$ から R (細胞膜)までの空間を外部層とする。

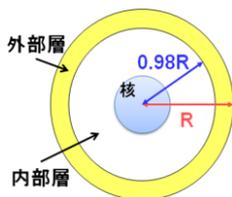


図1 細胞の空間

以前作成したインスリン顆粒の動態モデルは、

- 内部層：核から細胞膜の方向に直線的に移動する

- 外部層：ブラウン運動で移動する

で記述していた。ブラウン運動によるモデルでは、顆粒間の相互作用が考慮できていない。しかし、顕微鏡による観察や生物学的な知見などから顆粒同士は衝突しないと考えられている。

本研究では、インスリン顆粒同士が衝突しない仕組みを導入するため、外部層に顆粒同士が反発力(斥力)で衝突しないモデルを作成した。以下にモデルを示す。

- 内部層におけるモデル

$$a(t) = E \frac{p(t)}{|p(t)|} - \lambda \cdot v(t)$$

- 外部層におけるモデル

図2のように、ある顆粒の中心から半径 $500[\text{nm}]$ の範囲に存在する顆粒から、距離の二乗に反比例する斥力 $F_s(t)$ を受ける。 G は定数である。

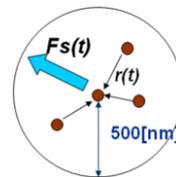


図2 顆粒に働く斥力

$$F_s(t) = \sum G \frac{1}{|r(t)|^2} \frac{r(t)}{|r(t)|}$$

さらに細胞膜に向かって動くため内部層と同様場を入れて、以下のようなモデルを作成した。

$$a(t) = F \frac{p(t)}{|p(t)|} - \mu \cdot v(t) + \frac{1}{m} F_s(t)$$

3 計算例

Intel(R)Xeon(R)CPU X5365@3.00GHz, メモリ16GB 搭載の計算機で実験をした。使用した言語は MATLAB を用い並列化を行わずに計算した。細胞フィールドを8分の3に切り出した空間(顆粒は3300個)で差分法による計算を行ったところ、1試行2.78時間を要した。顆粒間の斥力の計算に、 3300×3300 の計算が必要であるため多くの時間

が必要であったと考えられる。今回のシミュレーションでは3回の試行を行った。

図3, 4に今回提案した斥力のモデルを用いて計算した結果を示す。TIRFMの結果と比較するため、分泌顆粒数を30秒ごとに集計した平均を示す。

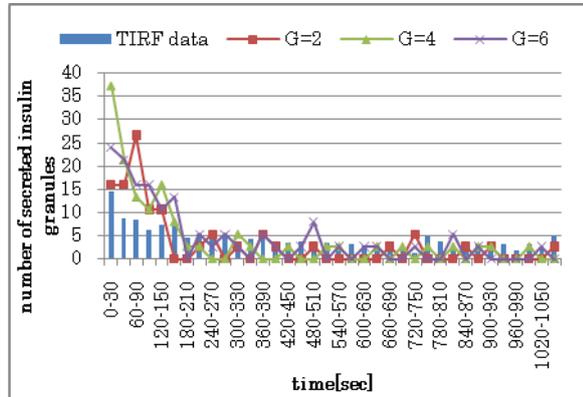


図3 G=2,4,6の結果

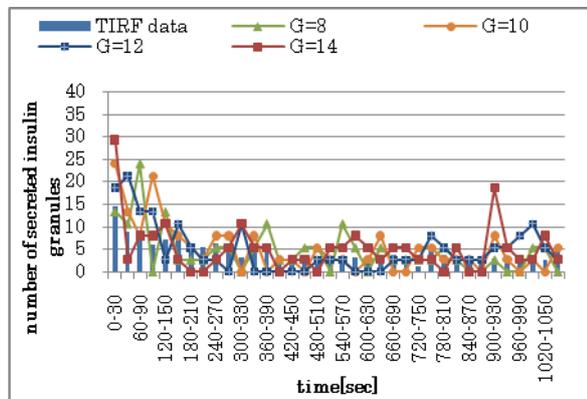


図4 G=8,10,12,14の結果

斥力のパラメータである G を変化させて計算した。斥力を用いたモデルによるシミュレーションは、グルコース刺激後の急峻なインスリン分泌の第1相と時間経過後の持続的なインスリン分泌の第2相という、TIRFMで観察されたようなインスリン分泌の特徴を得られた。

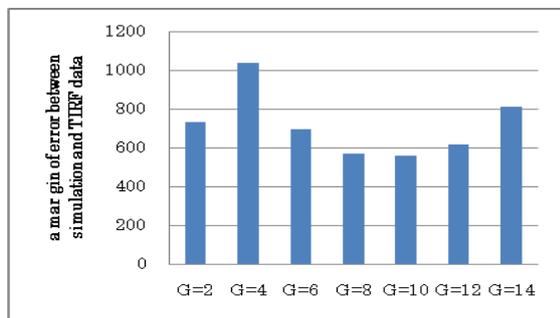


図5 TIRF データと計算結果の誤差

G を変化したときの TIRF から得られたインスリン分泌顆粒数との誤差を図5に示す。 $G=10$ のとき誤差

は最小であった。

以前作成したブラウン運動のモデルと斥力モデルの比較をした(図6)。斥力モデルでは $G=10$ の結果を用いた。

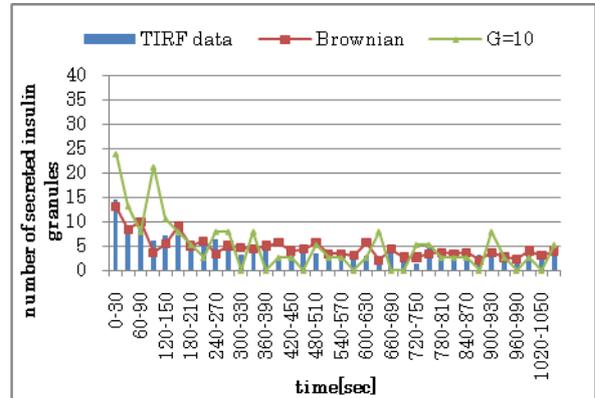


図6 ブラウン運動と $G=10$ のインスリン分泌の比較

斥力モデルは150秒までの分泌量が多く、ブラウン運動のシミュレーションの方がより TIRF データに近い。細胞内でのインスリン顆粒の動きを観察すると、TIRFMで観察できるような振動はほとんど見られず、ブラウン運動モデルの方が実測に近い動きを観察することができる。したがって、斥力のモデルは顆粒同士が衝突しない点で好ましいが TIRFM の観察データとは異なるため、モデルの変更をする必要がある。

4 まとめ

本稿では、膵臓 β 細胞におけるインスリン顆粒の動態について、斥力を用いた新しいモデルを提案した。TIRF 実験から得たインスリン分泌顆粒数のグラフのように第1相と第2相を示した。しかし、インスリン顆粒は TIRFM の画像で観察された結果とは異なっていた。今後はより生物現象に近いモデルの作成をする必要がある。さらに顆粒間の相互作用を入れるようになると、計算量が膨大に増えるため並列計算を次の課題とする。

参考文献

- [1] Shibasaki T, et al., Proc Natl Acad Sci USA., 104:19333-19338 (2007)
- [2] Zhanxian Wang, et al., Journal of Cell Science., 122:893-903 (2009)