

日本学士院賞 受賞者 清野の進



略歴	生年	年月	専攻学科学目	代謝学
	昭和二年	七月		
	昭和四年	三月		
	同 五七年	三月		
	同 五七年	七月		
	同 六〇年	七月		
	同 六三年	一〇月		
	平成 三年	四月		
	同 三年	九月		
	同 一〇年	四月		
	同 一四年	七月		
	同 一五年	四月		
	同 二五年	四月		
	同 二五年	四月		

神戸大学医学部医学科卒業
 医学博士
 神戸大学医学部ポストドクトラルスカラー
 米国ミシガン大学医学部リサーチアシリエイト
 米国シカゴ大学生物学部リサーチアシリエイト
 米国シカゴ大学医学部アシスタントプロフェッサー
 米国シカゴ大学医学部アシリエイトプロフェッサー
 千葉大学医学部教授
 千葉大学大学院医学研究科教授（平成一五年三月まで）
 京都大学大学院医学研究科客員教授（併任、平成一九年七月まで）
 神戸大学大学院医学系研究科教授
 神戸大学名誉教授
 神戸大学大学院医学研究科特命教授（現在に至る）

医学博士清野 進氏の「インスリン分泌を制御するシグナル伝達の分子機構に関する研究」に対する授賞審査要旨

膵臓のβ細胞から分泌されるインスリンは血糖調節の根幹となるホルモンであり、インスリン分泌の制御不全は糖尿病や低血糖症の原因となる。インスリン分泌機構の解明は生理学的には糖代謝の調節機構の解明に、臨床医学的には糖尿病や低血糖症の原因や病態の解明と最適な治療法を確立するために本質的な研究課題である。一九二一年のバンティングとベストによるインスリンの発見はそれまで不治であった糖尿病患者の命を救った。しかし、インスリン分泌の分子機構は一九九〇年代に至るまで不明であった。清野 進氏はインスリン分泌の最も根本となるグルコースとcAMPによる分泌の基本分子機構を解明した。同氏の研究成果は生理学、内分泌学、代謝学への貢献のみならず、臨床医学にも活かされ、その意義は極めて大きい。以下に主な業績を要約する。

1. グルコースによるインスリン分泌の分子機構の解明：K_{ATP}チャネルの同定による代謝仮説の実証

インスリン分泌の最も基本となるグルコースによる分泌については一九六〇年代よりβ細胞のグルコース代謝が重要であるとする「代謝仮説」とグルコースのレセプターを介するシグナルが重要であるとする「グルコレセプター仮説」の間で論争されていた。一九九五年、清野氏はグルコース代謝とカルシウム流入を結びつけるATP感受性カリウムチャネル (K_{ATP}チャネル) を分子として解明することにより代謝仮説を実証した。K_{ATP}チャネルは内向き整流性カリウムチャネルK_{IRG}と糖尿病治療薬スルホニル尿素 (SU) 薬の受容体 (SUR1) の二つのサブユニットから構成されることを明らかにし、チャネルが受容体と複合体を形成して機能するという全く新しい概念を提示した。K_{IRG}欠損マウスの解析から、グルコースによるインスリン分泌は「グルコース代謝で産生されたATPがK_{ATP}チャネルを閉鎖し、β細胞が脱分極して電位依存性カルシウムチャネルが開く結果、カルシウムが細胞内に流入してインスリン顆粒の開口放出が惹起される」というシグナル伝達が基本であることを証明し、以後これが通説となった。一方、SU薬はグルコース代謝に依存せず、直接K_{ATP}チャネルを閉鎖してインスリン分泌を惹起することも明らかにした。これらの成果はK_{IRG}とSUR1の

遺伝子異常による新生児低血糖症や新生児糖尿病の発見、さらに、それまでインスリンによってのみ治療されていた新生児糖尿病患者に対してSU薬が有効であるとの発見につながり、臨床的にも大きな貢献となった。また、清野氏はKir6.2とSUR1それぞれのインフォームKir6.1とSUR2を同定し、 K_{ATP} チャネルにはサブユニット構成が異なる分子多様性や機能多様性が存在することを示し、加えて、Kir6.2欠損マウスやKir6.1欠損マウスの解析から、 K_{ATP} チャネルは代謝センサーとしてホルモン分泌、神経・筋肉の興奮性、細胞保護など様々な細胞機能を調節することを明らかにした。 K_{ATP} チャネルの解明は糖尿病のみならずイオンチャネルの研究のブレイクスルーにもなった。

2. cAMPによるインスリン分泌の分子機構の解明：Epac2を介する経路の発見

清野氏はSUR1と結合するcAMP依存性のグアニンヌクレオチド交換因子cAMP-GEFII (Epac2とも呼ばれる)を同定した。Epac2にcAMPが結合するとRap1が活性化される。cAMPがプロテインキナーゼA (PKA)の活性化を介さずEpac2を直接標的とし、開口放出に関与するRim2と結合してインスリン分泌を増強することを明らかにした。インスリン分泌におけるEpac2経路の発見は、cAMPはPKAを介する機序によりインスリン分泌を増強するとの従来の

説を変えた画期的な成果である。同氏の研究を端緒として、種々の細胞においてcAMPはEpacを介した機序により様々な生理反応を調節することが明らかにされた。一方、GLP-1やGIPは血糖依存性にインスリン分泌を増強し、食後の血糖上昇を抑制する重要な腸管ホルモン(インクレチン)である。近年、インクレチン作用を利用したインクレチン関連薬が開発され、糖尿病治療に広く使用されている。清野氏は生理的なグルコース濃度変化によるインスリン分泌にはインクレチンが不可欠であること、インクレチンによるインスリン分泌増強作用にはEpac2/Rap1シグナルならびにEpac2とRim2の相互作用が必要であることを明らかにした。これらの成果はインクレチンやインクレチン関連薬によるインスリン分泌の作用機構の解明に貢献している。

3. SU薬による新たなインスリン分泌の分子機構の解明：その多彩な作用の発見

清野氏は蛍光共鳴エネルギー転移 (Fluorescence resonance energy transfer, FRET)を利用して構築したEpac2センサーを用いて、SU薬がEpac2を活性化することを発見した。また、Epac2欠損マウスの脾臓ではSU薬によるインスリン分泌作用が減弱することを明らかにした。さらに、Epac2におけるSU結合部位の同定とその結合特性の解析により、SU薬とcAMPは協調してEpac2/Rap1シグナ

ルを活性化してインスリン分泌を増強することを解明した。これらの研究により、SU薬は K_{ATP} チャネルの閉鎖に加えてEpac2を介する機序も重要であることが明らかとなった。これによりSU薬におけるインスリン分泌作用が新しい視点から見直され、しかも実臨床におけるSU薬の選択基準の科学的根拠を提示した点で意義がある。この成果はEpac2を標的とした新規糖尿病治療薬の開発につながることを期待される。

4. β 細胞のグルタミン酸・グルコース代謝とcAMP作用を結ぶ新たなシグナル伝達分子

清野氏はメタボローム解析により、 β 細胞のグルタミン酸がグルコース代謝とcAMP作用を結びつけるシグナルとして機能してインスリン開口分泌を増強するという新しい分泌システムを発見した。このシステムでは二つの機構、即ち、(1)グルコース刺激により β 細胞の解糖系に共役するリンゴ酸アスパラギン酸シャトルを介して細胞質でグルタミン酸が産生されること、(2)産生されたグルタミン酸がcAMPシグナルにより小胞型グルタミン酸トランスポーターを介してインスリン顆粒に取りこまれることが重要であることを明らかにした。また、糖尿病や肥満モデルラットを用いて、 β 細胞グルタミン酸の産生障害とインクレチンに対するインスリン分泌応答の障害が密接に関係していることを見出した。これ

らの知見はヒトの糖尿病や肥満に見られる内因性インクレチンに対するインスリン分泌応答障害やインクレチン関連薬に対する反応不良患者（ノンレスポンドー）の原因解明に手がかりを与え、臨床的示唆に富む成果である。

このように清野氏はインスリンや糖尿病の研究の発展に大きく貢献するに留まらず、同氏の研究成果は領域を超えて大きな波及効果をもたらしている。その業績、貢献は国内外の数々の栄誉によって評価されている。

主要な著書・論文の目録

著書 (英文著書 一三編より抜粋)

1. Seino S, Shibasaki T, and Minami K. β -cell biology of insulin secretion. pp. 96-107, in Chapter 7 of *International Textbook of Diabetes Mellitus, 4th edition*. Edited by DeFronzo RA, Ferrannini E, Alberti KGMM, and Zimmet P. Wiley, UK, 2015.

総説 (英文総説四〇編より抜粋)

1. Bell GI, Kayano T, Buse JB, Burant CF, Takeda J, Lin D, Fukumoto H, and Seino S. Molecular biology of mammalian glucose transporters. *Diabetes Care*. 13: 198-208, 1990.
2. Seino S. ATP-sensitive potassium channels: A model of heteromultimeric potassium channel/receptor assemblies. *Annu Rev Physiol*. 61: 337-362, 1999.
3. Seino S and Miki T. Physiological and pathophysiological roles of ATP-sensitive K^+ channels. *Prog Biophys Mol Biol*. 81: 133-176, 2003.

4. **Seino S**, and Shibasaki T. PKA-dependent and PKA-independent pathways for cAMP-regulated exocytosis. *Physiol Rev*. 85: 1303–1342, 2005.
5. **Seino S**, Shibasaki T, and Minami K. Dynamics of insulin secretion and the clinical implications for obesity and diabetes. *J Clin Invest*. 121: 2118–2125, 2011.
1. Chan SJ, **Seino S**, Gruppuso PA, Schwartz R, and Steiner DF. A mutation in the B chain coding region is associated with impaired proinsulin conversion in a family with hyperproinsulinemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 84: 2194–2197, 1987.
2. **Seino S**, Steiner DF, and Bell GI. Sequence of a New World primate insulin having low biological potency and immunoreactivity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 84: 7423–7427, 1987.
3. Fukumoto H, **Seino S**, Imura H, Seino Y, Eddy RL, Fukushima Y, Byers MG, Shows TB, and Bell GI. Sequence, tissue distribution, and chromosomal localization of mRNA encoding a human glucose transporter-like protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 85: 5434–5438, 1988.
4. Yoshimasa Y, **Seino S**, Whitaker J, Kakehi T, Kosaki A, Kuzuya H, Imura H, Bell GI, and Steiner DF. Insulin-resistant diabetes due to a point mutation that prevents insulin proreceptor processing. *Science*. 240: 784–787, 1988.
5. **Seino S**, Seino M, Nishi S, and Bell GI. Structure of the human insulin receptor gene and characterization of its promoter. *Proc Natl Acad Sci USA*. 86: 114–118, 1989.
6. Fukumoto H, Kayano T, Buse JB, Edwards Y, Pilch PF, Bell GI, and **Seino S**. Cloning and characterization of the major insulin-responsive glucose transporter expressed in human skeletal muscle and other insulin-responsive tissues. *J Biol Chem*. 264: 7776–7779, 1989.
7. Yamada Y, Post SR, Wang K, Tager HS, Bell GI, and **Seino S**. Cloning and functional characterization of a family of human and mouse somatostatin receptors expressed in brain, gastrointestinal tract, and kidney. *Proc Natl Acad Sci USA*. 89: 251–255, 1992.
8. **Seino S**, Chen L, Seino M, Blondel O, Takeda J, Johnson JH, and Bell GI. Cloning of the α_1 subunit of a voltage-dependent calcium channel expressed in pancreatic β cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 89: 584–588, 1992.
9. Inagaki N, Yoshida H, Mizuta M, Mizuno N, Fujii Y, Gono T, Miyazaki J, and **Seino S**. Cloning and functional characterization of a third pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptor subtype expressed in insulin-secreting cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 91: 2679–2683, 1994.
10. Inagaki N, Tsuura Y, Namba N, Masuda K, Gono T, Horie M, Seino Y, Mizuta M, and **Seino S**. Cloning and functional characterization of a novel ATP-sensitive potassium channel ubiquitously expressed in rat tissues, including pancreatic islets, pituitary, skeletal muscle, and heart. *J Biol Chem*. 270: 5691–5694, 1995.
11. Inagaki N, Gono T, Clement IV JP, Namba N, Inazawa J, Gonzalez G, Aguilar-Bryan L, **Seino S**, and Bryan J. Reconstitution of K_{ATP} : An inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science*. 270: 1166–1170, 1995.
12. Inagaki N, Gono T, Clement IV JP, Wang CZ, Aguilar-Bryan L, Bryan J, and **Seino S**. A family of sulfonylurea receptors determines the pharmacological properties of ATP-sensitive K^+ channels. *Neuron*. 16: 1011–1017, 1996.
13. Dunne MJ, Kane C, Shepherd RM, Sanchez JA, James RFL, Johnson PRY, Aynsley-Green A, Lu S, Clement IV JP, Lindley KJ, **Seino S**, and Aguilar-Bryan L. Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *New Engl J Med*. 336: 703–706, 1997.
14. Nestorowicz A, Inagaki N, Gono T, Schoor KP, Wilson BA, Glaser B, Landau H, Stanley CA, Thornton PS, **Seino S**, and Permut MA. A nonsense mutation

- in the inward rectifier potassium channel gene, Kir6.2, is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes*. 46: 1743–1748, 1997.
15. Miki T, Tashiro F, Iwanaga T, Nagashima K, Yoshitomi H, Aihara H, Nitta Y, Gonoï T, Inagaki N, Miyazaki J, and **Seino S**. Abnormalities of pancreatic islets by targeted expression of a dominant-negative K_{ir} channel. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94: 11969–11973, 1997.
 16. Miki T, Nagashima K, Tashiro F, Korake K, Yoshitomi H, Tamamoto A, Gonoï T, Iwanaga T, Miyazaki J, and **Seino S**. Defective insulin secretion and enhanced insulin action in K_{ir} channel-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95: 10402–10406, 1998.
 17. Ozaki N, Shibasaki T, Kashima Y, Miki T, Takahashi K, Ueno H, Sunaga Y, Yano H, Matsuura Y, Iwanaga T, Takai Y, and **Seino S**. cAMP-GFII is a direct target of cAMP in regulated exocytosis. *Nat Cell Biol*. 2: 805–811, 2000.
 18. Miki T, Liss B, Minami K, Shituchi T, Saraya A, Kashima Y, Horituchi M, Ashcroft FJ, Minokoshi Y, Roeper J, and **Seino S**. ATP-sensitive K^+ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nat Neurosci*. 4: 507–512, 2001.
 19. Béguin P, Nagashima K, Gonoï T, Shibasaki T, Takahashi K, Kashima Y, Ozaki N, Geering K, Iwanaga T, and **Seino S**. Regulation of Ca^{2+} channel expression at the cell surface by the small G-protein kir/Gem. *Nature*. 411: 701–706, 2001.
 20. Yamada K, Ji JJ, Yuan H, Miki T, Sato S, Horimoto N, Shimizu T, **Seino S**, and Inagaki N. Protective role of ATP-sensitive potassium channels in hypoxia-induced generalized seizure. *Science*. 292: 1543–1546, 2001.
 21. Kashima Y, Miki T, Shibasaki T, Ozaki N, Miyazaki M, Yano H, and **Seino S**. Critical role of cAMP-GFII/Rim2 complex in incretin-potentiated insulin secretion. *J Biol Chem*. 276: 46046–46053, 2001.
 22. Miki T, Suzuki M, Shibasaki T, Uemura H, Sato T, Yamaguchi K, Koseki H, Iwanaga T, Nakaya H, and **Seino S**. Mouse model of Prinzmetal angina by disruption of the inward rectifier Kir6.1. *Nat Med*. 8: 466–472, 2002.
 23. Yokoi N, Komeda K, Wang HY, Yano H, Kitada K, Satoh Y, Seino Y, Yasuda K, Serikawa T, and **Seino S**. *Ch/b* is a major susceptibility gene for rat type 1 diabetes mellitus. *Nat Genet*. 31: 391–394, 2002.
 24. Minami K, Okuno M, Miyawaki K, Okumachi A, Ishizaki K, Oyama K, Kawaguchi M, Ishizuka N, Iwanaga T, and **Seino S**. Lineage tracing and characterization of insulin-secreting cells generated from adult pancreatic acinar cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102: 15116–15121, 2005.
 25. Shibasaki T, Takahashi H, Miki T, Sunaga Y, Matsuura K, Yamataka M, Zhang CL, Tamamoto A, Satoh T, Miyazaki J, and **Seino S**. Essential role of Epac2/Rap1 signaling in regulation of insulin granule dynamics by cAMP. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104: 19333–19338, 2007.
 26. Zhang CL, Katoh M, Shibasaki T, Minami K, Sunaga Y, Takahashi H, Yokoi N, Iwasaki M, Miki T, and **Seino S**. The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs. *Science*. 325: 607–610, 2009.
 27. Yasuda T, Shibasaki T, Minami K, Takahashi H, Mizoguchi A, Urui Y, Numata T, Mori Y, Miyazaki J, Miki T, and **Seino S**. Rim2 α determines docking and priming states in insulin granule exocytosis. *Cell Metab*. 12: 117–129, 2010.
 28. Takahashi T, Shibasaki T, Takahashi H, Sugawara K, Ono A, Inoue N, Furuya T, and **Seino S**. Antidiabetic sulfonylureas and cAMP cooperatively activate Epa2A. *Sci Signal*. 6: ra94, 2013.
 29. Ghent G, Ogura M, Iwasaki M, Yokoi N, Minami K, Nakayama Y, Harada K, Hastoy B, Wu X, Takahashi H, Kimura K, Matsubara T, Hoshikawa R, Hatano N, Sugawara K, Shibasaki T, Inagaki N, Bamba T, Mizoguchi A, Fukusaki E, Rorsman P, and **Seino S**. Glutamate acts as a key signal linking glucose metabolism to incretin/cAMP action to amplify insulin secretion. *Cell Rep*. 9: 661–673, 2014.

30. Takahashi H, Shibasaki T, Park JH, Hidaka S, Takahashi T, Ono A, Song DK, and **Seino S**. Role of Epac2A/Rap1 signaling in interplay between incretin and sulfonylurea in insulin secretion. *Diabetes*. 64: 1262–1272, 2015.