

## Banyu Foundation Research Grant 2010—生活習慣病領域—

## 研究成果最終報告書&lt;概要&gt;

施設・所属:山口大学医学部附属病院内科学第三 氏名田部勝也

1. 概要の構成は自由ですが、研究助成報告として広報資料に掲載されます点をご留意ください。
2. 研究目的、研究手法、研究成果など、一般の方にもわかりやすくしてください。
3. 枚数は 1 ページでまとめてください。(図表、写真などの添付を含む)

**研究目的:**本研究の目的は、以下の点についての解明を行い、GSK-3を標的とする胰β細胞保護に基づく2型糖尿病治療薬開発の分子基盤の確立である。**(1)GSK-3βを介する胰β細胞量調節機構、(2)糖尿病病態におけるGSK-3活性化を介した胰β細胞障害発現機構**

**研究手法:**1)胰β細胞特異的 GSK-3β 欠損マウスを作出し、高脂肪食負荷時の耐糖能、胰β細胞量、グルコース応答性インスリン分泌について解析を行った。2)単離ラ氏島および胰β細胞株においてパルミチン酸処理や薬剤誘導小胞体ストレスを誘導した。3)GSK3 特異的阻害剤、または恒常抑制型 GSK-3β 強制発現により GSK-3 酶素活性を抑制した。

**研究成果:**胰β細胞特異的 GSK-3β 欠損により高脂肪食負荷時の胰β細胞量がコントロールマウス(Rip Cre マウス)に比し有意に増加し、このことにはβ細胞増殖能亢進が関連した。GSK-3β 欠損単離ラ氏島において IRS1/2 発現量が増加しており、PKB/Akt の活性化と Pdx1 の発現増加を認めた。野生型マウスの単離ラ氏島において、薬理学的 GSK-3 活性抑制が GSK-3β 欠損と同様に IRS1/2 の発現を増加させた。さらに、GSK-3 活性が IRS タンパク安定性を抑制的に調節することを明らかにした(図 1)(Diabetologia. 2010 Dec; 53(12):2600-10.)。次に、パルミチン酸が高濃度グルコース存在下で胰β細胞アポトーシスを誘導し、これには小胞体ストレス増大および IRS-Akt-GSK-3 制御障害が関連した。恒常抑制型 GSK-3β 強制発現によりアポトーシスが減弱したことから、胰β細胞不全発症の一因として想定されるブドウ糖脂毒性発現に GSK-3 制御障害が関連することを示唆された(PLoS One. 2011 Apr 26;6(4):e18146)。一方、GSK-3 活性抑制により小胞体ストレス誘導性 β細胞アポトーシスが減弱した。これには転写因子 ATF4 発現増強が関連した。ATF4 はユビキチン化を介した蛋白分解による翻訳後調節を受ける。GSK-3 が ATF4 degron をリン酸化することにより ATF4 と SCF E3 ligase との結合が促進される結果、蛋白分解が促進することを解明した。さらに、ATF4 転写活性抑制が GSK-3 抑制による抗アポトーシス効果を減弱した。これらの結果から、GSK-3/SCF E3 ligase による ATF4 蛋白分解促進が、小胞体ストレス下において胰β細胞アポトーシスを誘導する分子機構の少なくとも一部であることが示唆された(図 2)(投稿準備中)。

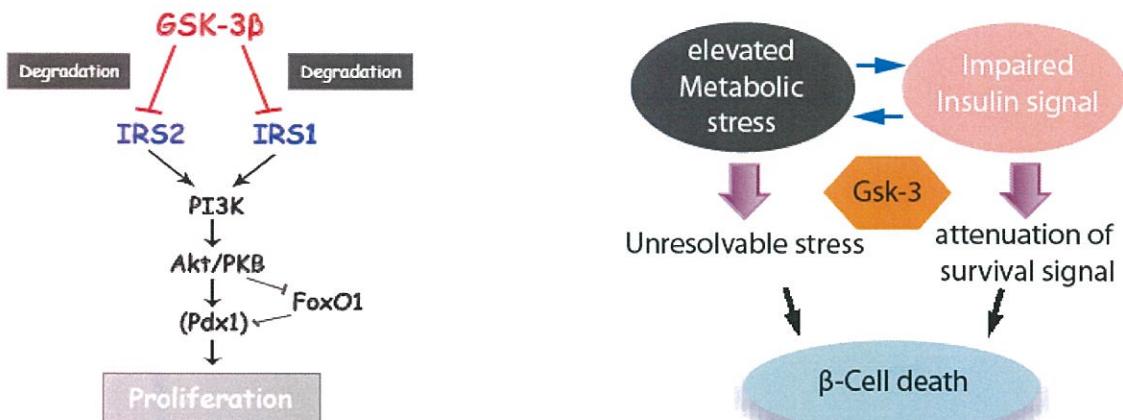


図1. GSK-3βによる胰β細胞量調節メカニズム

図2.2型糖尿病胰β細胞障害におけるGSK-3の役割

**Banyu Foundation Research Grant 2010－生活習慣病領域－**  
**研究成果最終報告書<発表実績/予定一覧>**

施設・所属:山口大学医学部附属病院内科学第三 氏名田部勝也

	発表時期	発表学会または論文掲載/投稿誌
1	2011年5月19日	第54回日本糖尿病学会年次学術総会 シンポジウム2「インスリン分泌の最前線 :Cutting-edge Research in Insulin Secretion」 S2-5 Roles of Wolfram Syndrome 1 Gene Product (WFS1) on Beta Cell Function and its Adaptation to increased Insulin Demand
2	2012年4月20日	第85回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム7「小胞体ストレスと内分泌代謝疾患」 SYP-7-2 Glycogen synthase kinase-3 (Gsk-3)を介した小胞体ストレス応答制御と膵β細胞障害
3	2012年5月17日	第55回日本糖尿病学会年次学術総会 シンポジウム1「2型糖尿病 インスリン分泌」 S1-6 GSK-3 enhances ER stress-induced apoptosis by regulation of ATF4 protein stability
4	2010年12月	Conditional ablation of Gsk-3β in islet beta cells results in expanded mass and resistance to fat feeding-induced diabetes in mice. Liu Y, <u>Tanabe K</u> , Baronnier D, Patel S, Woodgett J, Cras-Méneur C, Permutt MA.
5	2011年4月	Glucose and fatty acids synergize to promote B-cell apoptosis through activation of glycogen synthase kinase 3β independent of JNK activation. <u>Tanabe K</u> , Liu Y, Hasan SD, Martinez SC, Cras-Méneur C, Welling CM, Bernal-Mizrachi E, Tanizawa Y, Rhodes CJ, Zmuda E, Hai T, Abumrad NA, Permutt MA. PLoS One. 2011 Apr 26;6(4):e18146
6	2011年4月	Wolfram syndrome 1 gene (WFS1) product localizes to secretory granules and determines granule acidification in pancreatic beta-cells. Hatanaka M, <u>Tanabe K</u> , Yanai A, Ohta Y, Kondo M, Akiyama M, Shinoda K, Oka Y, Tanizawa Y. Hum Mol Genet. 2011 Apr 1;20(7):1274-84..