

Banyu Foundation Research Grant 2011—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所属	山口大学医学部附属病院 感染制御室
氏名	福田尚文
研究テーマ	SNARE 関連蛋白 DOC2b による糖代謝調節

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究目的】

SNARE 蛋白の一つである DOC2b が脂肪細胞で GLUT4 小胞の膜融合を促進すること、膵臓ではインスリン分泌顆粒の細胞膜融合に関与すること(Fukuda N et al, Diabetes 2009, Miyazaki M et al, BBRC 2009)から今回

A. 個体において DOC2b が糖代謝調節に果たす役割

B. DOC2b を調節する上流因子の同定 この2点について検討した。

【研究成果】

A. 個体において DOC2b が糖代謝調節に果たす役割

DOC2b^{-/-}マウスは野生型と比較して、ブドウ糖負荷試験において耐糖能異常を示し、insulin tolerance test で強いインスリン抵抗性を示した(図1)。DOC2b^{-/-}マウスで脂肪組織が小さく、脂肪組織における糖取り込みが低下していた。(図2,3)

図1

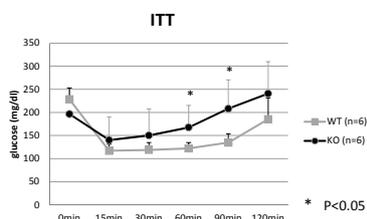
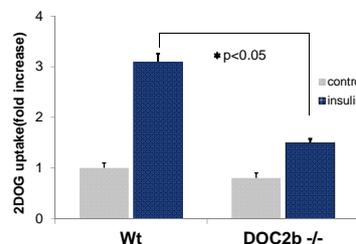


図2



図3



B. DOC2b を調節する上流因子を同定

DOC2b は PKC iota と特異的に結合した(図4)。さらに DOC2b の N 端にある MID domain が PKC iota によってインスリン依存性にリン酸化を受けることも解った。培養脂肪細胞に PKC iota の変異体を過剰発現するとインスリン依存性の DOC2b translocation が阻害されることから、PKC iota は DOC2b のインスリン依存性 translocation に関与していることがわかった(図5)。

図4

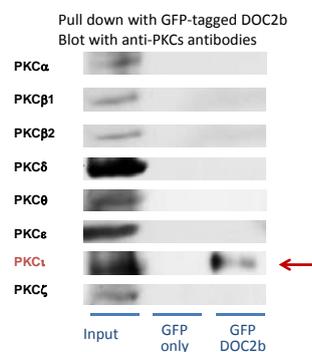
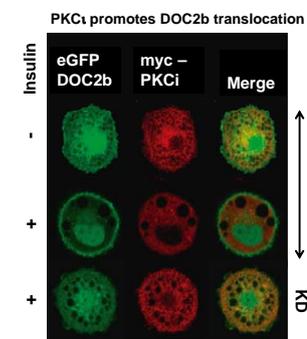


図5



【考察】

DOC2b は個体内でインスリン感受性組織における糖取り込みに重要な働きを示し、全身の糖代謝調節に影響を与える蛋白であることがわかった。さらに今回発見した PKCιota-DOC2b シグナルを調節する因子がインスリン抵抗性改善薬の開発につながる可能性を持っている。

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	日本糖尿病学会 年次学術集会 2012.5	SNARE 関連蛋白 DOC2b による糖代謝調節 福田尚文 江本政広 野見山隆太 松井久未子 佐々木卓也 谷澤幸生
2	日本糖尿病学会 年次学術集会 2013.5	SNARE 調節因子 DOC2b の糖恒常性維持における役割 野見山隆太 江本政広 福田尚文 松井久未子 坂根亜由子 三好淳 佐々木卓也 谷澤幸生
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	International Diabetes Federation 2013	GLUT4 vesicle fusion regulator DOC2b is required for systemic glucose homeostasis. Nomiya R, Emoto M, Fukuda N, Matsui K, Sakane A, Miyoshi J, Sasaki T, Takigawa Y
2		
3		
4		