

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

研究成果最終報告書<概要>

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を標的とする膵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を介する膵β細胞量調節機構、(2)糖尿病病態におけるGSK-3活性化を介した膵β細胞障害発現機構

研究手法; 1)膵β細胞特異的 GSK-3β 欠損マウスを作成し、高脂肪食負荷時の耐糖能、膵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)単離ラ氏島および膵β細胞株においてパルミチン酸処理や薬剤誘発性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 酵素活性を抑制した。

研究成果; 膵β細胞特異的 GSK-3β 欠損により高脂肪食負荷時の膵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 欠損単離膵ラ氏島において 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膵ラ氏島において、薬理的 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膵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、膵β細胞不全発症の一因として想定されるブドウ糖脂肪毒性発現に 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発性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 degran 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膵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)。

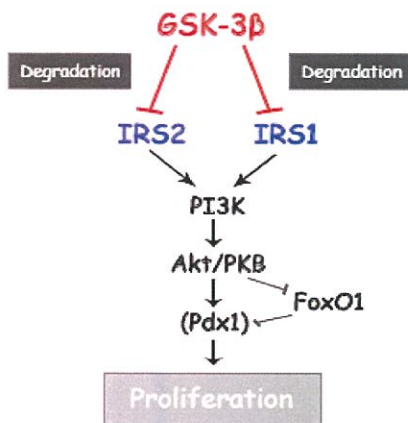


図1. GSK-3βによる膵β細胞量調節メカニズム

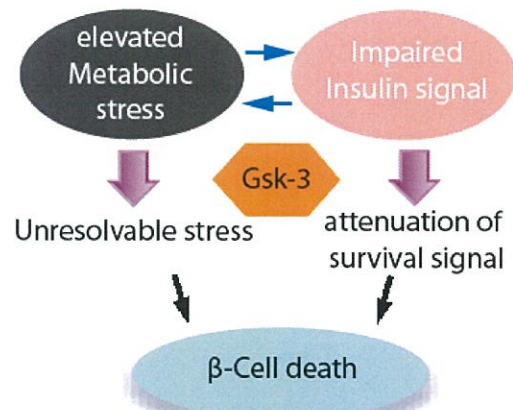


図2.2型糖尿病膵β細胞障害におけるGSK-3の役割

