

報道関係各位

平成28年8月17日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「細胞内のタンパク質を分解する新しい仕組みGOMEDを発見」 — 糖尿病罹患者の血糖調節への関与の可能性 —

【ポイント】

- 細胞内のタンパク質を分解する機構は、難病との関連があり非常に重要なものの、未解明な点が多く残されています。
- 本研究では、細胞内のタンパク質を分解する新しい仕組み(GOMED と命名)を発見しました。
- この新しい仕組みは、糖尿病罹患者の血糖調節に機能している可能性があります。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所の清水重臣教授らのグループは、大阪府立成人病センターの辻本賀英研究所長、順天堂大学大学院医学研究科の綿田裕孝教授らのグループとの共同研究で、細胞内のタンパク質を分解する新しい仕組みを発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、欧州分子生物学機構（EMBL）の科学誌 EMBO Journal に、2016 年 8 月 10 日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

インスリン等のホルモンや種々のサイトカインは、細胞内のゴルジ体から細胞膜に輸送されて分泌されます。この分泌は、様々な内的外的要因によって抑制されることがあります。例えば、血糖値が急に低下すると、膵β細胞内のインスリン分泌が抑制されます（これは、インスリンが分泌し続けると、さらに血糖値が低下することを防ぐ為の防御反応です）。このように分泌が抑制された時に、細胞の中では、分泌されるべき分子が分解されます。この時に、オートファジーと呼ばれる機構が一部で機能することが知られていましたが、オートファジーとは別の未知のタンパク質分解機構の存在も考えられてきました。

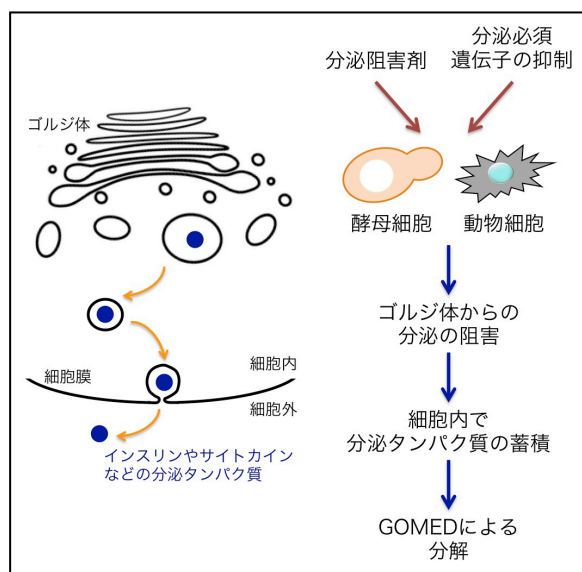


図 1: 分泌のしくみ(左)と GOMED による
分泌タンパク質の分解(右)

【研究成果の概要】

本研究グループは、オートファジーとは異なるタンパク質分解機構の存在を明らかにするために、オートファジーが起きない酵母細胞に様々な化合物を添加し、オートファジーと別の分解機構がみられる化合物を探索しました。その結果、抗生物質のアンホテリシン B1 が、オートファジーとは異なるタンパク質分解を引き起こす化合物として見出されました。また、アンホテリシン B1 を投与した細胞では、(1) ゴルジ体から細胞膜への分泌が阻害されていること、(2) ゴルジ体が集積・伸長し、

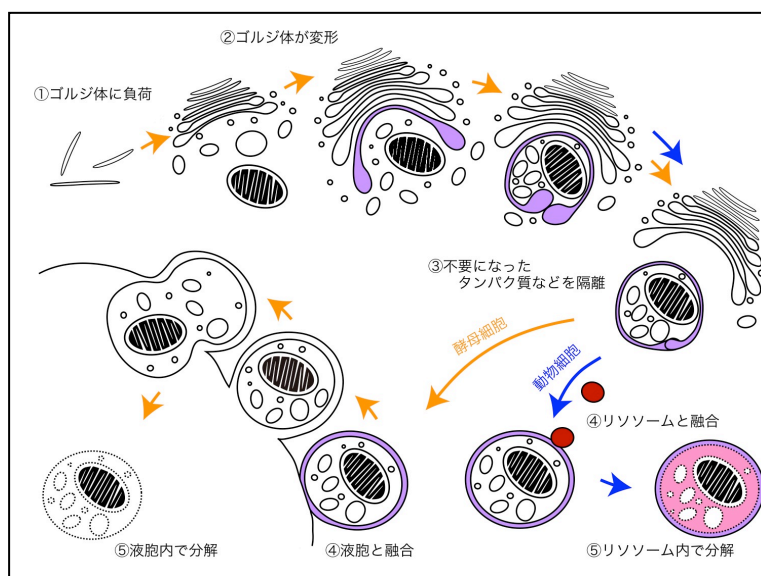
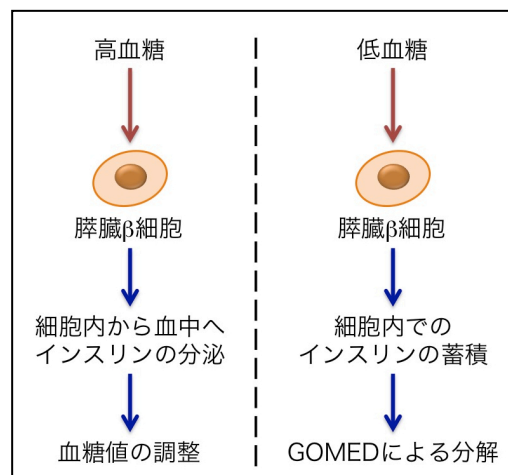


図 2: GOMED の模式図

貯留したタンパク質などを取り囲んで細胞質から隔離し、その後分解していることが見出されました。

さらに様々な方法で、ゴルジ体から細胞膜への分泌を阻害したところ、全ての場合に同様のゴルジ体の変形とゴルジ体タンパク質の分解が活性化していることが分かりました。このことから、この現象は、分泌されずに細胞内に貯留したタンパク質を分解するために機能しているものと考えられ、私達はこの新しい機構を Golgi membrane-associated degradation pathway (GOMED) と名付けました。

この GOMED は、酵母細胞だけでなく、哺乳動物細胞でも同様に観察されます。そこで、ゴルジ体を経由して分泌されるタンパク質として有名なインスリンの挙動に、この GOMED が関与するか否かを検討しました。インスリンは、膵臓のインスリン分泌細胞（ β 細胞）で合成分泌されますが、低血糖状態になると、インスリン分泌は抑制されます（更なる低血糖を防ぐため）。この時に、 β 細胞内に貯留したインスリンの一部は、GOMED を介して分解されることを見出しました（他に、SINGD と呼ばれるタンパク質分解系も機能する）。即ち、GOMED はインスリンの分泌制御などに関わっている重要なタンパク質分解機構であることが明らかとなりました。



【研究成果の意義】

今回の研究成果から、酵母細胞および動物細胞において、**新しい細胞内タンパク質分解システム GOMED の存在が明らかになりました**。さらに、生体内では、不要になったインスリンを分解していることが分かりました。GOMED は糖尿病患者の血糖変動時に機能している可能性があり、本研究は、糖尿病の予防と治療法の新たな手がかりになる可能性を示しています。

【問い合わせ先】

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

病態細胞生物学分野 清水重臣(シミズシゲオミ)

TEL:03-5803-4692 FAX:03-5803-4821

E-mail: shimizu.pcb@mri.tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 広報部広報課

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp