

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	糖尿病の新規治療薬のシーズ探索				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	木村 俊秀
	研究分担者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 桃生
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	木村 俊秀

講演題目	糖尿病の新規治療薬のシーズ探索
------	-----------------

研究の目的、成果及び今後の展望

研究の目的
静岡県も含め、我が国の糖尿病の大半を占める2型糖尿病の原因としては、膵B細胞からのインスリン分泌障害の占める割合が大きい。よって、2型糖尿病の病因を究明し、糖尿病治療薬を創出するには、膵B細胞におけるインスリン分泌のメカニズムを明らかにすることが必要である。私たちは最近、これまで機能を有さないと考えられてきたGDP型Rab27aがインスリン分泌後のエンドサイトーシスを制御することを明らかにした。エンドサイトーシスはインスリン分泌を適切に行うために必須のステップであるが、その分子機構はほとんど分かっていない。本研究では、GDP型Rab27aの結合パートナーを探索し解析することで、インスリン分泌を制御するエンドサイトーシスのシグナルを分子レベルで解明する。

研究の成果
膵B細胞由来のMIN6細胞を用いたRab27aアフィニティーカラムクロマトグラフィーより、GDP型Rab27aカラムに特異的に結合するタンパク質を見出した。マス解析より、これらは、これまでRab27aとの結合が報告されていないタンパク質であった。免疫沈降実験より、同定したタンパク質が細胞内でGDP型Rab27aと複合体を形成していることを明らかにした。さらに、同定したタンパク質のGDP型Rab27a結合サイトを明らかにした。このサイトは、同定したタンパク質間で相同性がなかったため、GDP型Rab27aは複数のエフェクターと異なる様式で結合することが示唆された。さらに、精製タンパク質を用いた*in vitro* binding assayより、同定したタンパク質がGDP型Rab27aと直接結合することを明らかにした。本研究成果より、GDP型Rab27aは複数のエフェクターを使い分けることで、エンドサイトーシスを時間的・空間的に制御する可能性が示唆された。

今後の展望
同定したタンパク質によるエンドサイトーシスの制御機構を解明する予定である。