

共同研究を活用した論文（代表的なものの一例）

なお、下線は共同研究者のグループ（拠点外の研究者）、下線なしは研究所担当者のグループをしめす。*は Corresponding author をさす。

2010（平成 22 年度）

- (1) The cathepsin L gene is a direct target of FOXO2 in the skeletal muscle. : Yamazaki, Y., Kamei, Y., Sugita, S., Akaike, F., Kanai, S., Miura, S., Hirata Y., Troen, BR., Kitamura, T., Nishino, I., Suganami, T., Ezaki, O., *Ogawa, Y. : Biochem J 427 171-178 (2010. 4)

骨格筋委縮を促進することが知られている転写調節因子 FOXO1 の骨格筋特異的ノックアウトマウスを解析し、骨格筋における FOXO1 の新しい標的遺伝子を同定し、骨格筋委縮における病態生理的意義を解明した。

- (2) Regulation by SIRP α of dendritic cell homeostasis in lymphoid tissues. : Saito Y, Iwamura H, Kaneko T, Ohnishi H, Murata Y, Okazawa H, Kanazawa Y, Sato-Hashimoto M, Kobayashi H, Oldenborg PA, Naito M, Kaneko Y, Nojima Y, *Matozaki T. : Blood 116 3517-3525 (2010. 11)

膜型分子 SIRP α のノックアウトマウスのリンパ組織で、CD4⁺コンベンショナル樹状細胞（cDC）の減少を見いだした。さらに CD4⁺cDC に発現する SIRP α が、リガンドである CD47 との相互作用により CD4⁺cDC の生存をポジティブに制御することを明らかにした。SIRP α を標的とする樹状細胞機能制御への応用が期待される。

- (3) Role of SIRP α in regulation of mucosal immunity in the intestine. : Kanazawa Y, Saito Y, Supriatna Y, Tezuka H, Kotani T, Murata Y, Okazawa H, Ohnishi H, Kinouchi Y, Nojima Y, Ohteki T, Shimosegawa I., *Matozaki T. : Genes Cells 15 1189-1200 (2010. 12)

小腸固有層細胞で膜型分子 SIRP α の機能解析を行い、SIRP α ノックアウトマウスでは、フラジェリンによる IL-17 や IFN- γ 、IL-6 の誘導が低下し、IL-10 欠損により誘導される炎症性腸炎に耐性であることを見いだした。今後、腸内免疫系制御を目標に、SIRP α を標的とする固有層細胞の機能制御の実現が期待される。

- (4) Essential roles of SIRP α in homeostatic regulation of skin dendritic cells. : Iwamura H, Saito Y, Sato-Hashimoto M, Ohnishi H, Murata Y, Okazawa H, Kanazawa Y, Kaneko T, Kusakari S, Kotani T, Nojima Y, *Matozaki T. : Immunol Lett 135:100-107 (2011. 3)

膜型分子 SIRP α のノックアウトマウスにおいて、皮膚樹状細胞の 1 つランゲルハンス細胞の分化に重要な TGF- β 受容体の発現が低下し、ランゲルハンス細胞が減少することを見いだした。皮膚樹状細胞の恒常性維持に重要な SIRP α は今後、接触性皮膚炎などの治療標的となることが期待される。

2011（平成 22 年度）

- (1) Signal regulatory protein α regulates the homeostasis of T lymphocytes in the spleen. : Sato-Hashimoto M, Saito Y, Ohnishi H, Iwamura H, Kanazawa Y, Kaneko T, Kusakari S., Kotani T, Mori M, Murata Y, Okazawa H, Ware CF,

Oldenborg P-A, Nojima Y, *Matozaki T. J Immunol 187 291-297 (2011.7)

膜型分子 SIRP α ノックアウトマウスにおいて、脾臓 T 細胞領域の縮小と CD4⁺T 細胞の減少を見いだした。さらに、SIRP α が脾臓 T 細胞領域の形成に重要な CCL19 と CCL21, リンホトキシンとその受容体の発現を制御することを示した。T 細胞恒常性を制御する新たな因子である SIRP α が、多様な免疫疾患の治療標的となることが期待される。

- (2) Genetic defect in phospholipase C δ 1 protects mice from obesity by regulating thermogenesis and adipogenesis. : Hirata M, Suzuki M, Ishii R, Kitazumi T, Sasaki T, Kitamura T, Yamaguchi H, Nakamura Y, and *Fukami K. :Diabetes 60 1926-1937 (2011.7)

拠点内に整備されている呼吸代謝測定装置を用いて、研究申請者が作製した PLC δ 1 ノックアウトマウスの代謝機能を解析し、PLC δ 1 の代謝調節における新規役割を解明した。

- (3) Caenorhabditis elegans SNAP-29 is required for organellar integrity of the endomembrane system and general exocytosis in intestinal epithelial cells. : Sato M, Saegusa K, Sato K, Hara T, Harada A, *Sato K. : Mol Biol Cell 22 2579-2587 (2011.7)

線虫の SNARE タンパク質の1つである SNAP-29 の遺伝子ノックダウンを行ったところ、細胞内オルガネラの形態異常と調節性分泌の異常が観察された。また、腸細胞において著しいオートファジーの亢進がみられた。SNAP-29 は様々なシタキシンと相互作用することから、細胞内分泌経路を司るキータンパク質であることが明らかとなった。

- (4) Molecular Chaperone Hsp90 Regulates 1 REV1-Mediated Mutagenesis. : Mayca Pozo F, Oda T, Sekimoto T, Murakumo Y, Masutani C, Hanaoka F, *Yamashita T. : Mol Cell Biol 31: 3396-3409 (2011.8)

損傷乗越え DNA 合成に従事し変異導入作用を持つポリメラーゼ REV1 の活性促進因子として Hsp90 を同定した。腫瘍の発生や悪性化の関与する分子機構として重要であり、創薬の標的として期待できる。

- (5) Conophylline suppresses pancreatic stellate cells and improves islet fibrosis in Goto-Kakizaki rats. : Saito R, Yamada S, Yamamoto Y, Kodera T, Hara A, Tanaka Y, Kimura F, Takei I, Umezawa K, *Kojima I. : Endocrinology 153 620-630 (2012.2)

植物由来の天然化合物コノフィリンが膵星細胞を抑制することにより糖尿病に伴う膵島線維化を改善することを示したもので、この化合物の臨床応用の可能性を示したものである。

2012 (平成 24 年度)

- (1) An orally active lysophosphatidic acid receptor antagonist attenuates pancreatic cancer invasion and metastasis in vivo. : Komachi M, Sato K, Tobo M, Mogi C, Yamada T, Ohta H, Tomura H, Kimura T, Im DS, Yanagida K, Ishii S, Takeyoshi I, and *Okajima F. : Cancer Science 103 1099-1104 (2012.6)

プロトン感知受容体と同様にリゾ脂質受容体に分類される LPA 受容体のアンタゴニストを経口投与することで, *in vivo* における膵臓癌の転移を著明に抑制することを明らかにした。今後, 新しい抗癌薬の開発に貢献が期待される。

- (2) Genome-Wide Analysis of DNA Methylation and Expression of MicroRNAs in Breast Cancer Cells. Morita S, Takahashi RU, Yamashita R, Toyoda A, Horii T, Kimura M, Fujiyama A, Nakai K, Tajima S, Matoba R, Ochiya T, *Hatada I. *Int J Mol Sci.* 13:8259-8272 (2012.7)

miRNA の発現と DNA メチル化の関係を次世代シーケンサーを用いた解析で明らかにした。

- (3) Deficiency of proton-sensing ovarian cancer G protein-coupled receptor 1 attenuates glucose-stimulated insulin secretion. Nakakura T, Mogi C, Tobo M, Tomura H, Sato K, Kobayashi M, Ohnishi H, Tanaka S, Wayama M, Sugiyama T, Kitamura T, Harada A, and *Okajima F. *Endocrinology* 153 4171-4180 (2012.9)

細胞外 pH を感知する受容体 OGR1 のノックアウトマウスを用いた研究。個体レベルの糖代謝, 膵ランゲルハンス氏島におけるインスリン分泌応答の解析によって, OGR1 がインスリン分泌を制御していることを明らかにした。今後, OGR1 はインスリン分泌, 糖代謝制御のための創薬ターゲットになると期待される。

- (4) Derivatives of Dictyostelium discoideum differentiation-inducing factor-3 suppress the activities of Trypanosoma cruzi in vitro and in vivo. :*Nakajima-Shimada J, Hatabu T, Hosoi Y, Onizuka Y, Kikuchi H, Oshima Y, & *Kubohara Y. :*Biochem. Pharmacol.* 85 1603-1610 (2013.1)

トリパノソーマ原虫 *T. cruzi* に対する細胞性粘菌由来の薬理活性物質 DIF-3 とその誘導体の効果を *in vitro* および *in vivo* で検討した。その結果, ある種の DIF-3 誘導体が *T. cruzi* の宿主への感染と宿主内での増殖を強力に抑制することを見出した。今後, DIF-3 をリード化合物とした新規トリパノソーマ症治療薬の開発が期待される。

- (5) A novel regulatory function of sweet taste-sensing receptor in adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells. :Masubuchi Y, Nakagawa Y, Ma J, Sasaki T, Kitamura T, Yamamoto Y, Kurose H, Kojima I, *Shibata H. A novel regulatory function of sweet taste-sensing receptor in adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells. : *PLoS ONE* 2013 8 e54500 (2013.1)

この論文は甘味受容体が脂肪前駆細胞に発現し, 脂肪細胞への分化を抑制することを明らかにしたもので, 糖代謝調節研究に新たな視点をもたらすものである。

- (6) Functional analysis of lysosomes during mouse preimplantation embryo development. :Tsukamoto S*, Hara T, Yamamoto A, Ohta Y, Wada A, Ishida Y, Kito S, Nishikawa T, Minami N, Sato K, Kokubo T. :*J Reprod Dev.* 59(1) 33-39. (2013.2)

マウス受精卵におけるタンパク質代謝の分子機構を解析するために、リソソームの機能に着目して解析を行った。その結果、初期発生の過程でリソソーム機能が一過的に上昇すること、またリソソーム機能を阻害すると細胞内に多くの脂質顆粒が形成され、発生が停止することが明らかとなった。このことから、発生に伴うリソソームによる細胞内タンパク質と脂質の代謝回転が初期発生において必須であることが明らかとなった。

2013 年度（平成 25 年度）

- (1) Hypothalamic ATF3 is involved in regulating glucose and energy metabolism. :Lee Y-S, Sasaki T, Kobayashi M, Kikuchi O, Kim H-J, Yokota-Hashimoto H, Shimpuku M, Susanti V-Y, Ido-Kitamura Y, Kimura K, Inoue H, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Miyoshi J, Ohya S, Tanaka Y, Kitajima S and *Kitamura T. :*Diabetologia* 56 1383-1393 (2013. 6)

視床下部における ATF3 が食欲とエネルギー消費を制御する Agrp の転写調節を介して、全身のエネルギー代謝、体重を制御することをマウスのモデルを用いて明らかにした。

- (2) miR-29 represses the activities of DNA methyltransferases and DNA demethylases. Morita S, Horii T, Kimura M, Ochiya T, Tajima S, Hatada I. : *Int J Mol Sci* 14 14647-14658 (2013. 7)

癌抑制 miRNA である miR-29 がメチル化酵素の DNMT3A, DNMT3B だけでなく DNA 脱メチル化に関与する TET1, TDG も抑制していることを解明した。このことから miR-29 はメチル化レベルを安定化することにより癌を抑制していることが示唆される。

- (3) Genome engineering of mammalian haploid embryonic stem cells using the Cas9/RNA system. :Horii T, Morita S, Kimura M, Kobayashi R, Tamura D, Takahashi R, Kimura H, Suetake I, Ohata H, Okamoto K, Tajima S, Ochiya T, Abe Y, Hatada I. : *PeerJ* 1: e230 (2013. 12)

半数体 ES 細胞と CRISPR/Cas 法を組み合わせ高効率のゲノム編集ツールを開発し、トリプルノックアウトを 50% の効率で作製できた。

- (4) ATF3 expression is induced by low glucose in pancreatic alpha and beta cells and regulates glucagon but not insulin gene transcription. :Lee Y-S, Kobayashi M, Kikuchi O, Sasaki T, Kim H-J, Yokota-Hashimoto H, Susanti V-Y, Ido-Kitamura Y and *Kitamura T. :*Endocr J* 61 85-90. (2014. 1)

従来から意見が分かれていた膵臓における ATF3 の発現パターンが、用いる ATF3 の抗体によって組織免疫染色の結果に違いが生じていること、さらに ATF3 は β 細胞と α 細胞の両方に発現しているが、転写制御はグルカゴン遺伝子であることを明らかにした。

- (5) Fluorescence-based visualization of autophagic activity predicts mouse embryo viability. :Tsukamoto S*, Hara T, Yamamoto A, Kito S, Minami N, Kubota I, Sato K, Kokubo T. : *Sci Rep* 31 4 4533. (2014. 3)

マウス受精卵におけるオートファジー活性を生体において可視化する技術を開発し、この活性の高さとマウスの正常発生率との間に正の相関があることを発見した。今後、人工授精時に高い発生率を示す卵の選択に活用出来る可能性があり、不妊治療に役立つと期待される。

2014年度（平成26年度）

- (1) Hypothalamic Sirt1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. : Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti V-Y, Yokota-Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee Y-S, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M and *Kitamura T. : **Diabetologia** 57 819-831 (2014. 4)

視床下部のSirt1がレプチン感受性を制御することで加齢による体重増加を抑制することを明らかにした。今後、肥満者の増加と高齢化社会が懸念されており、Sirt1を治療標的とした新しい予防法、治療法が開発が期待される。

- (2) Inhibition of interleukin-1 β production by extracellular acidification through the TDAG8/cAMP pathway in mouse microglia. : Jin Y, *Sato K, Ayaka Tobo, Mogi C, Tobo M, Murata N, Ishii S, Im DS, *Okajima F. : J Neurochem 129 683-695 (2014. 5)

酸性pHによってミクログリアの炎症性サイトカインIL-1 β 産生がプロトン感受性受容体であるTDAG8/cAMP/プロテインキナーゼAを介して抑制される。この際、ERK, JNKの活性抑制をともなっていた。ミクログリアの炎症性サイトカインの抑制機構が明らかにされたことで、TDAG8を標的とした脳改善薬の開発研究に発展することが期待される。

- (3) C. elegans chaperonin CCT/TRiC is required for actin and tubulin biogenesis and microvillus formation in intestinal epithelial cells. : Saegusa K, Sato M, Sato K, Nakajima-Shimada J, Harada A, *Sato K. : Mol Biol Cell 15 25 (20) : 3095-3104. (2014. 10)

線虫 C. elegans を用いて腸管形成に関与する因子を探索し、シャペロニン CCT を同定した。CCT 欠損線虫では腸細胞に加え、筋細胞等においてもアクチンの凝集体形成が観察され、運動能の低下もみられた。CCT は感覚性ニューロパチーの原因遺伝子としても同定されており、線虫をモデルとして疾患発症の分子機構解明に役立つと期待される。

- (4) Sirt1 reverses the obesity by insulin-resistant constitutively-nuclear FoxO1 in POMC neurons of male mice. Susanti V-Y, *Sasaki T, Yokota-Hashimoto H, Matsui S, Lee Y-S, Kikuchi O, Shimpuku M, Kim H-J, Kobayashi M and *Kitamura T. Obesity 10: 2115-2119 (2014. 10)

マウスのPOMCニューロンにFOXO1を過剰発現すると、過食を伴った肥満を呈するが、POMCニューロンに同時にSirt1を過剰発現させると、これらの表現型が改善した。そのメカニズムとして、Sirt1によるFOXO1の脱アセチル化とタンパクレベルの減少が考えられた。今後、Sirt1を治療標的とした肥満に対する新しい予防法、治療

法の開発が期待される。

- (5) Both high-fidelity replicative and low-fidelity γ -family polymerases are involved in DNA rereplication. :Sekimoto T, Oda, T, Kurashima K, Hanaoka, F, *Yamashita T. : Mol Cell Biol 35 699-715 (2015.2)

DNA 過剰複製（再複製）はがんのゲノム不安定性の主な原因のひとつであるが、これに高忠実度の複製ポリメラーゼと独立して Y ファミリー・ポリメラーゼが関与することを明らかにした。がん悪性化の新しい制御法の開発に資すると期待される。

2015 年度（平成 27 年度）

- (1) Structure and Engineering of Francisella novicida Cas9. :Hirano H, Gootenberg JS, Horii T3, Abudayyeh OO, Kimura M, Hsu PD, Nakane T, Ishitani R, Hatada I, Zhang F, Nishimasu H, *Nureki O: Cell 164 950-961 (2016. 2)

Cas9 は CRISPR/Cas システムのエンドヌクレアーゼであり、ゲノム DNA を配列に特異的に切断できるゲノム編集のツールとして広く利用されている。しかしながら標的となる配列の近傍に PAM とよばれる特定の塩基配列が必要なため、標的の場所に制約があった。今回 Francisella novicida に由来する Cas9, ガイド RNA, 標的となる 2 本鎖 DNA からなる複合体の結晶構造を決定し、その立体構造にもとづきこの Cas9 の PAM に対する特異性を改変し哺乳類で活性があることを示した。

- (2) A20 targets caspase-8 and FADD to protect HTLV-I-infected cells. : Saitoh Y, Hamano A, Mochida K, Kakeya A, Uno M, Tsuruyama E, Ichikawa H, Tokunaga F, Utsunomiya A, Watanabe T, *Yamaoka S: Leukemia 30 716-726 (2016. 3)

成人 T 細胞白血病 (ATL), 及びヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) 感染細胞株において、A20 が高発現していること、また、A20 が caspase-8, FADD との結合を介して細胞死を抑制すること、さらに、マウス移植モデルにおいて A20 の発現抑制が造腫瘍能の低下を起こすことを示した。ATL 細胞の生存に必須であることを明らかにしたことで、A20 が重要な治療標的分子候補として位置づけられることとなった。

- (3) REI-1 Is a Guanine Nucleotide Exchange Factor Regulating RAB-11 Localization and Function in C. elegans Embryos. :Sakaguchi A, Sato M, Sato K, Gengyo-Ando K, Yorimitsu T, Nakai J, Hara T, Sato K, *Sato K: Dev Cell 35: 211-221 (2015.10)

低分子量 GTPase Rab11 はインスリンの分泌等の多様な細胞内物質輸送を司り、糖尿病等との関連も示唆されている。本研究では、この Rab11 に結合する新規因子 REI-1 を発見し、この因子が Rab11 の GDP/GTP 交換因子として Rab11 の活性化に働くことを明らかにした。本研究によって発見された REI-1 は、線虫からヒトまで存在するまったく新しい因子であり、Rab11 が関連するガンや神経疾患、糖尿病等の治療薬開発における新たなターゲットとなる可能性がある。

(4) 5-Hydroxymethylcytosine Marks Sites of DNA Damage and Promotes Genome Stability. :Kafer GR, Li X, Horii T, Suetake I, Tajima S, Hatada I, *Carlton PM :Cell Rep 14 1283-1292 (2016. 2)

DNA のシトシン塩基の修飾の一つに、ヒドロキシメチル化があるが、従来この修飾（ヒドロキシメチル化シトシン:5hmC）は、遺伝子の発現制御に重要な役割を果たしているのではないかと考えられていた。今回 5hmC がゲノム中の損傷を受けた DNA 部位に集積して修復を促進することを発見するとともに、5hmC の DNA 修復における働きには TET と呼ばれる一群の酵素が重要であることも明らかにした。

(5) PI3K regulates endocytosis after insulin secretion by mediating signaling crosstalk between Arf6 and Rab27a. :Yamaoka M, Ando T, Terabayashi T, Okamoto M, Takei M, Nishioka T, Kaibuchi K, Matsunaga K, Ishizaki R, Izumi T, Niki I, Ishizaki T, *Kimura T. :J Cell Sci 129:637-649 (2016. 2)

膵β細胞において、グルコース刺激が PI3 キナーゼを活性化し、生成された PIP3 が Arf6 の GEF である ARNO を細胞膜に動員し、ARNO が Arf6 を活性化すると同時に Rab27 の GAP である EPI64 と結合して Rab27 を GDP 結合型にすることによって、インスリン顆粒のエンドサイトーシスを制御していることを見出した。本知見は、顆粒のエキソサイトーシスとエンドサイトーシス連関の分子機構を提示している。

2016 年度（平成 28 年度）

(1) Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis. :Nakazawa S, Oikawa D, Ishi R, Ayaki T, Takahashi H, Takeda H, Ishitani R, Kamei K, Takeyoshi I, Kawakami H, Iwai K, Hatada I, Sawasaki T, Ito H, Nureki O, and *Tokunaga F. :Nature Communications 7 12547 (2016. 8)

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は運動ニューロンが選択的に侵されるため四肢や舌の筋萎縮を引き起こす難病で、現在のところ根本的な治療法はない。オプチニューリンの遺伝子変異が ALS に関わることは 2010 年に日本で発見され、病因解析が進められている。我々は、ユビキチンという低分子タンパク質が特異的な連結をした直鎖状ユビキチン鎖を発見し、これが炎症や免疫に重要な NF-κB を介したシグナル伝達経路を活性化することを見出していた。本研究では、オプチニューリンが直鎖状ユビキチン鎖に選択的に結合し、NF-κB や細胞死を抑制していることを突き止め、実際にオプチニューリン変異に起因する ALS 患者の運動ニューロンでは、直鎖状ユビキチン鎖や活性化 NF-κB が蓄積し、神経細胞死を引き起こしていることを明らかにした。本研究から直鎖状ユビキチン鎖生成を介する神経炎症の亢進が神経細胞死を引き起こすことが明らかになり、今後、ALS 治療の標的になる可能性が示唆された。

(2) The majority of lipoprotein lipase in plasma is bound to remnant lipoproteins: A new definition of remnant lipoproteins. : Sato K, Okajima F, Miyashita K, Imamura S, Kobayashi J, Stanhope K L, Havel P J, Machida T, Sumino H, Murakami M, Schaefer E, *Nakajima K: Clinica Chimica Acta 461 114-125 (2016. 6)

血中カイロミクロン（CM）や超低比重リポ蛋白（VLDL）は、毛細血管内皮細胞表面に存在するリポ蛋白リパーゼ（LPL）により代謝され、レムナント・リポ蛋白（RLP）

として循環血中に放出される。従来、作用の終えた LPL は CM や VLDL から遊離して、活性型のダイマーから不活性型のモノマーになると推定されている。しかし、RLP と LPL が血中でどのような関係にあるのか、これまで単離された RLP を用いて両者の関係を検討した報告はない。そこで、私達は高感度 LPL-ELISA 法を確立して血中 LPL の検出に用い、ヘパリン投与前後の血漿から単離した RLP 分画における LPL 活性並びにその局在について解析した。その結果、循環血中に存在する LPL の大半が RLP に結合しており、不活性型の酵素-基質複合体を形成していることが示唆された。また、RLP に結合した不活性型 LPL は、従来から言われているようなモノマーではなく、ほとんどが活性を抑制されたダイマーであると推測された。

(3) Ypk1/Ypk2 kinases maintain Rho1 at the plasma membrane by flippase-dependent lipid remodelling after membrane stresses. : Hatakeyama R, Kono K, *Yoshida S. : Journal of Cell Science 130(6):1169-1178 (2017. 2)

細胞と外界を隔てる細胞膜はしばしば物理的なストレスに曝されている。真核生物に広く保存された mTORC2-SGK キナーゼ経路が細胞膜ストレス応答に必須であることは知られていたが、このキナーゼ経路がどのようにしてその下流でストレス抵抗性をもたらす Rho/PKC 経路を活性化するのかそのメカニズムは未知のままであった。本研究論文では出芽酵母をモデルとして用い、Ypk1/Ypk2 (SGK) キナーゼが脂質フリッパーゼ酵素の活性を阻害し細胞膜脂質のリモデリングを引き起こすことで Rho を安定して細胞膜に保持させていることを明らかにした。本研究の成果は脂質フリッパーゼ酵素の阻害が細胞膜損傷時の細胞生育に重要であることを初めて明らかにしたものであり、フリッパーゼが創薬の有効な標的になりうる可能性を示唆するものである。

(4) Opposing roles for SNAP23 in secretion in exocrine and endocrine pancreatic cells. : Kunii M, Ohara-Imaizumi M, Takahashi N, Kobayashi M, Kawakami R, Kondoh Y, Shimizu T, Simizu S, Lin B, Nunomura K, Aoyagi K, Ohno M, Ohmuraya M, Sato T, Yoshimura SI, Sato K, Harada R, Kim YJ, Osada H, Nemoto I, Kasai H, Kitamura T, Nagamatsu S, *Harada A. : Journal of Cell Biology vol. 215, No. 1 121-138 (2016. 10)

細胞内で合成されたホルモンや消化酵素は輸送小胞によって運ばれ、開口放出という機構によって細胞外へと分泌される。本研究ではこの開口放出を促進すると考えられているタンパク質 SNAP23 に着目し、膵臓の腺房細胞とランゲルハンス島β細胞のそれぞれで特異的に SNAP23 遺伝子を欠損するマウスを作製し、解析した。その結果、腺房細胞での SNAP23 欠損マウスではアミラーゼ分泌が著しく減少したが、β細胞での SNAP23 欠損マウスでは逆にインスリン分泌が2倍以上に増加することが判明した。このことから、SNAP23 が腺房細胞からのアミラーゼ分泌には必須であるが、β細胞からのインスリン分泌は阻害していることが示唆された。さらに、膵臓で SNAP23 の作用を抑制することによってインスリン分泌を増加させることが可能ではないかと考え、理化学研究所との共同研究により、SNAP23 に結合する低分子化合物として MF286 を同定した。MF286 をマウス個体の腹腔内へ投与したところ、血中のインスリン濃度が増加し、血糖値の上昇が抑えられることが明らかとなった。このことから、MF286 がマウス個体内においてインスリン分泌を増加させることが示唆された。今後、SNAP23 を標的とした新しい糖尿病治療薬の開発につながる可能性が期待される。

VAMP7 regulates autophagy to maintain mitochondrial homeostasis and to control insulin secretion in pancreatic β -cells: Aoyagi K, Ohara-Imaizumi M, Itakura M, Torii S, Akimoto Y, Nishiwaki C, Nakamichi Y, Kishimoto T, Kawakami H, Harada A, Takahashi M, *Nagamatsu S *Diabetes*. 2016, 65, 1648-1659 (2016. 6)

VAMP7 は脂質膜同士の融合を仲介する SNARE タンパク質であるが、インスリンを分泌する膵臓ランゲルハンス島の β 細胞における役割は分かっていない。本研究では VAMP7 遺伝子を欠失したマウスを作成し、その解析を行った。その結果、膵 β 細胞において VAMP7 は、オートファジーを制御し機能不全となった不良ミトコンドリアの除去に関与していることが判明した。VAMP7 欠失膵 β 細胞ではインスリン分泌が低下していたが、これは本来オートファジーで除去されるべき不良ミトコンドリアが蓄積することによって ATP 産生能が減弱したことに起因していた。また VAMP7 遺伝子欠失マウスを高脂肪食で飼育すると、膵 β 細胞に不良ミトコンドリアがさらに過剰に蓄積し ATP 産生能およびインスリン分泌が著しく低下し、耐糖能異常を伴う糖尿病様の症状を示すことを見いだした。これらの結果は、オートファジーを介して不良ミトコンドリアを除去する「ミトコンドリア品質管理機構」が糖尿病発症において重要な役割を果たすことを示唆している。