

同志社大学

2015年度 個人研究費研究経過・成果報告書

2016年 2月24日提出

所属	職名	氏名
生命医科学部	准教授	斎藤芳郎
研究題目	糖尿病態の進行における活性酸素種除去・レドックス制御の破綻機構の解明	
研究成果の概要	<p>活性酸素種 (ROS) は、生体分子を酸化して酸化ストレスを引き起こす一元的な作用だけでなく、細胞内のシグナル伝達に重要な役割を果たしている。一方、小胞体では、酸化状態が不十分だと変性蛋白質を蓄積し小胞体ストレスを生じる。糖尿病の発症や進展に ROS や酸化ストレスが関与すると考えられているが、その関与は各臓器またその細胞小器官でも異なると考えられ、詳細は不明である。申請者の研究から、ROS の除去やレドックス制御に重要な必須微量元素セレンを運搬する血漿蛋白質セレノプロテイン P (SeP) が糖尿病患者で増加し、過剰なセレン供給からインスリン抵抗性を高め、糖尿病態を増悪することが明らかとなった。糖尿病患者で増加した過剰 SeP は、エネルギー代謝を制御する AMP-activated protein kinase (AMPK) を介してインスリン抵抗性を高めると考えられた。しかしながら、過剰 SeP がどのような分子メカニズムによりインスリンシグナル伝達やインスリン分泌に影響するのか、またどの細胞小器官が関与するのか等詳細は不明である。</p> <p>本研究では、糖尿病態と深く関連する肝臓や膵臓、筋肉由来の培養細胞に糖尿病態を反映した過剰 SeP を添加し、細胞内セレン含有蛋白質の発現量とインスリン抵抗性・インスリン分泌能の変化を経時的に解析する。これにより、候補となるセレン含有蛋白質を絞り込む。次に、セレン含有蛋白質の siRNA 処理および高発現系により、関与するセレン含有蛋白質を同定する。同定したセレン含有蛋白質の機能や細胞小器官での発現、相互作用する分子から糖尿病態の進行に関与する ROS やレドックス制御の破綻機構を明らかにする。さらに、培養細胞での知見を糖尿病モデル動物に適用し、各臓器のセレン含有蛋白質発現、インスリンシグナル伝達・分泌能の経時的変容から、糖尿病態の進行とセレン代謝・抗酸化システム制御の破綻を体系的にとらえ、ROS やレドックス制御を標的とした糖尿病治療・予防法開発の分子基盤を確立する。以上、本研究の実施により過剰 SeP が膵β細胞に小胞体ストレスを誘導し、インスリン分泌能を抑制することが明らかとなった。小胞体に発現するセレン含有タンパク質が同定されており、今後小胞体のレドックス環境の変化を解明する。</p>	