

血糖調節に関わる細胞内タンパク質の発見

独立行政法人理化学研究所 分子イメージング科学研究センター分子プローブ機能評価研究チーム(尾上浩隆チームリーダー、池本隆昭研究員)および分子イメージング創薬化学研究チーム(鈴木正昭チームリーダー)らは、血糖調節に関わる新規タンパク質を世界に先駆けて発見しました。

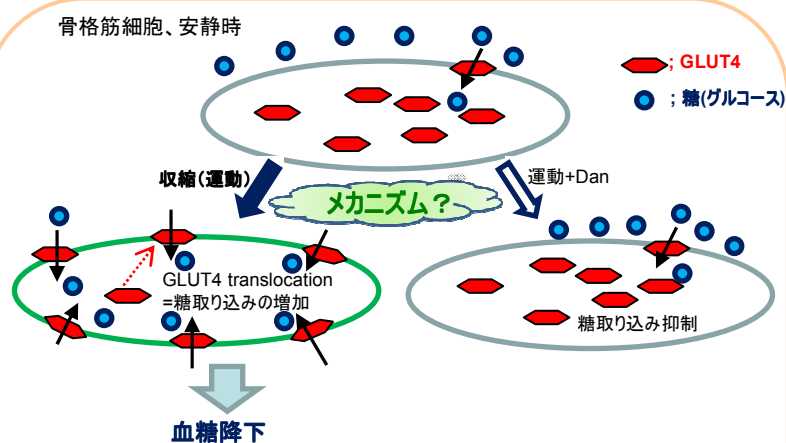


図1. 骨格筋細胞の運動による糖取り込み機構

GLUT4は糖を輸送するタンパク質であるが、運動をしない状態では、その多くが細胞内に分布し、機能を果たさない。しかし、骨格筋細胞が収縮(運動)すると細胞膜上のGLUT4が増え、より多くの糖を取り込むようになる。その結果、全身の血糖値は低下しやすくなる。Danはこれを抑制するが、そのメカニズムに関しては明らかにされていない。

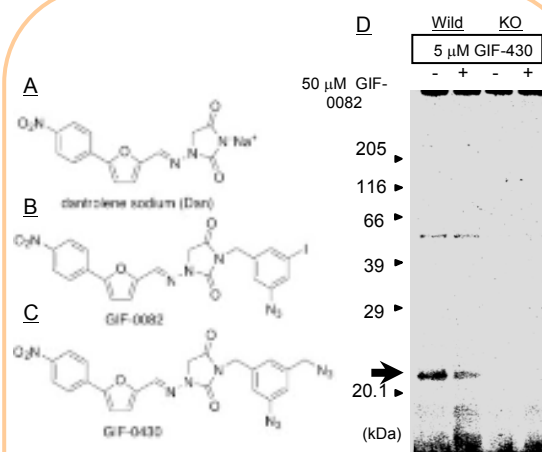


図2. ダントロレン受容体・NSP1の発見

正常骨格筋において光反応性Dan誘導体(A, B, C)は分子量約23 kDaのタンパク質を標識する(D, Wild, -)。NSP1を欠損した細胞では標識が見られない(D, KO)。

骨格筋細胞の糖取り込みが、血糖値の調節に重要である事は広く知られています(図1)。骨格筋の糖取り込み機構を解明する事は、高齢化社会を迎え、早期に克服する事が望まれる「糖尿病」の発症メカニズムの解明やその予防、治療薬の開発等に重要となります。

そこで、研究チームは糖取り込みを抑制する「ダントロレン(Dan)」という物質の化学構造を利用した新規分子プローブを開発し、活用してみたところ(図1, 2)、運動(収縮)によって変化する「4型グルコース輸送体(GLUT4)」の機能調節に関係する「NSP1」の存在が見出されました(図2, 3)。「NSP1」は、細胞内で「GLUT4」を介した生理的な血糖調節に関与し、薬物(Dan)受容体としての役割も果たしています(図4)(Diabetes, in press)。

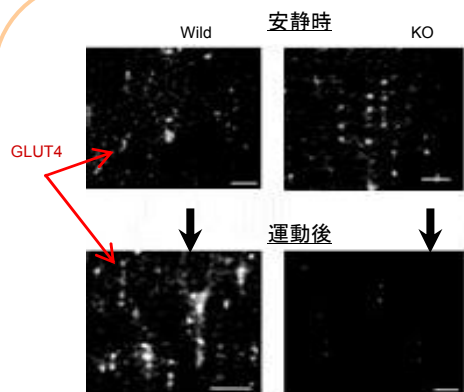


図3. NSP1が関与するGLUT4 translocationのイメージング

正常骨格筋(Wild)では、運動後、細胞膜上のGLUT4が著明に増加する(exercise-induced GLUT4 translocation, Wild)。一方、NSP1を欠損した筋細胞(KO)では、全く増加しない。

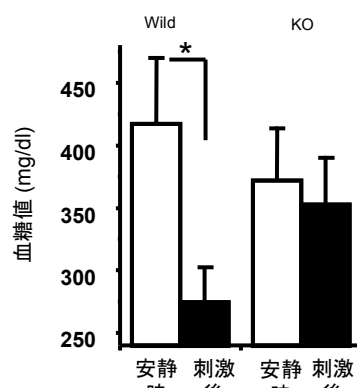


図4. 血糖値変化とNSP1の関係

正常マウスではグルコース投与で上昇した血糖値が骨格筋の収縮(刺激後)により低下する(Wild)。NSP1欠損マウスではGLUT4 translocationの増加が起こらないので、血糖値降下は見られない(KO)。

期待される効果、今後の展開

血糖調節に関わる新しい細胞内因子が発見されたことで、複雑なメカニズムにより発症しその病状が進行する事が想定されている糖尿病(特に2型)の予防、治療に関する新情報の集積が期待されます。さらに、NSP1が薬物受容体として発見されたという事実は、このタンパク質自身が糖尿病治療薬開発の新ターゲットとなる可能性もあります。今後、当研究所のイメージング技術を活用しNSP1と糖代謝の変化をさらに解析する事で、これらの研究が飛躍的に進むことが期待できます。