

本日の発表

①

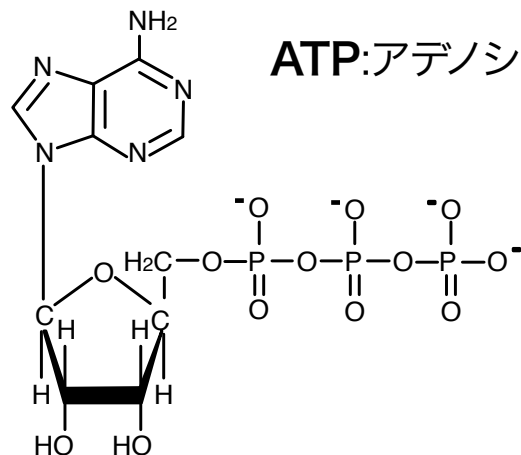
発表内容	血糖をコントロールする新しい仕組みの発見について
発表雑誌	Scientific Reports (サイエンティフィック レポート)
解禁日	10月21日(火)、10 AM 英国時間
論文著者	坂本昌平(九州大学病院)、宮地孝明(岡山大学・自然生命科学研究支援センター)、日浅未来(岡山大学・薬学部)、市川玲子(味の素)、植松 朗(味の素)、岩槻健(味の素)、柴田篤志(九州大学・医学部)、畝山 寿之(味の素)、高柳涼一(九州大学病院)、山本章嗣(長浜バイオ大)、表弘志(岡山大学・薬学部)、野村政壽(九州大学病院)、森山芳則(岡山大学・薬学部)

- 1 ATPは細胞間で情報を伝える分子として働いている。
情報伝達分子としてのATPの働きを知るために、小胞型ヌクレオチドトランスポーター(VNUT)の遺伝子を破壊した動物(マウス)を作製した。
- 2 VNUT遺伝子を破壊したマウスはインスリン分泌とインスリン感受性が変化し、血糖値が低下していた。

以上の発見は、ATPが血糖値のコントロールに関わっている事を示しており、VNUTをターゲットとした新しい糖尿病治療薬の開発につながるものです。

ATPは細胞間の情報伝達を担う分子として働いている

②



小胞型ヌクレオチドトランスポーター (Vesicular Nucleotide Transporter, VNUT)

- VNUTは2008年に私達が発見したもので、細胞内の分泌小胞へATPを輸送するタンパク質。
- VNUTは細胞からのATP分泌に必須なタンパク質。

ATPの働き

● エネルギー分子として

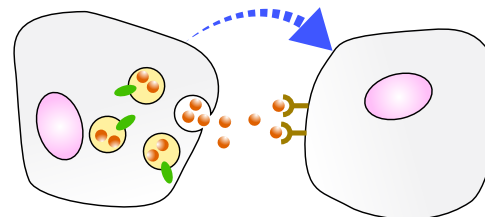
生物はATPが分解される時に放出されるエネルギーを利用している。ATPはエネルギーの通貨とも言われている。

● プリン作動性化学伝達分子として

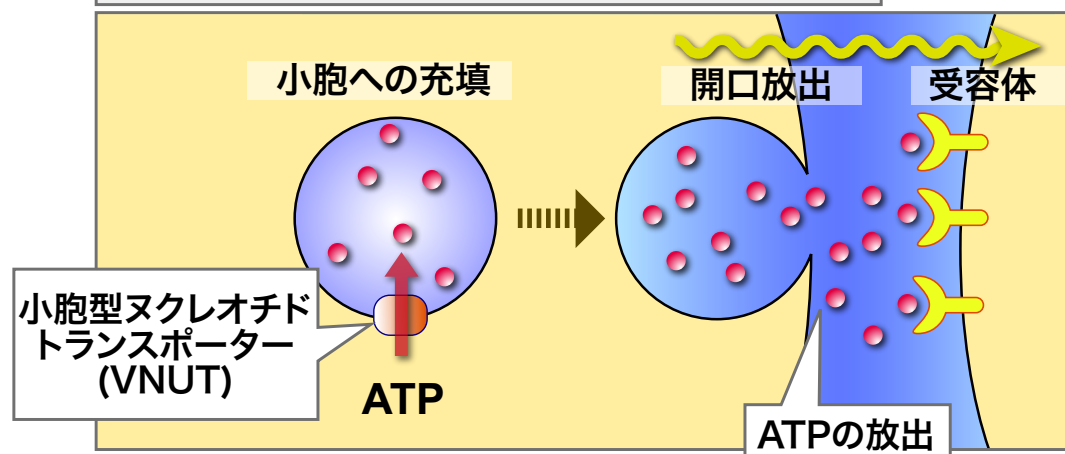
ATPやその分解産物は細胞間の情報伝達分子としても働いている。

- ① ATPは細胞の小胞内にも蓄積されている。
- ② 細胞が刺激されると、小胞内に蓄えられたATPが細胞外へ分泌される。
- ③ 細胞外へ放出されたATPはターゲット細胞の受容体に結合して、情報を伝達する。

情報の伝達 (化学伝達)



プリン作動性化学伝達の基本システム



VNUTはATPの分泌を通してインスリン分泌を調節している

③

目的

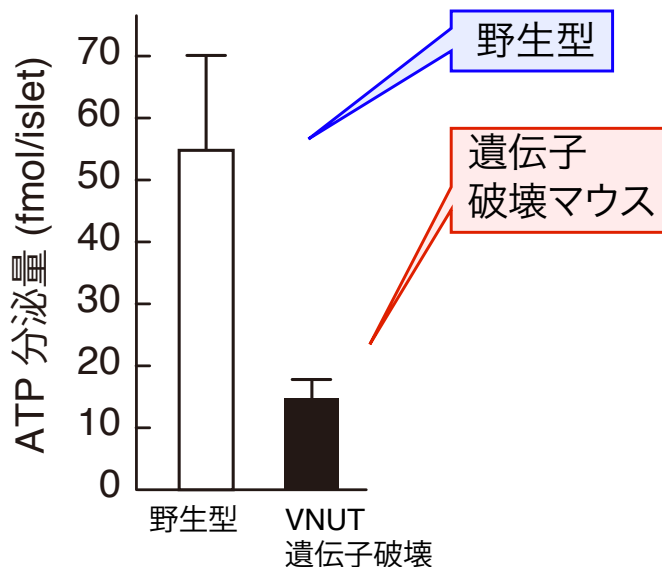
細胞間の情報伝達分子としてのATPの重要性を知るために、VNUTの遺伝子を破壊した動物(マウス)を作製した。



結果

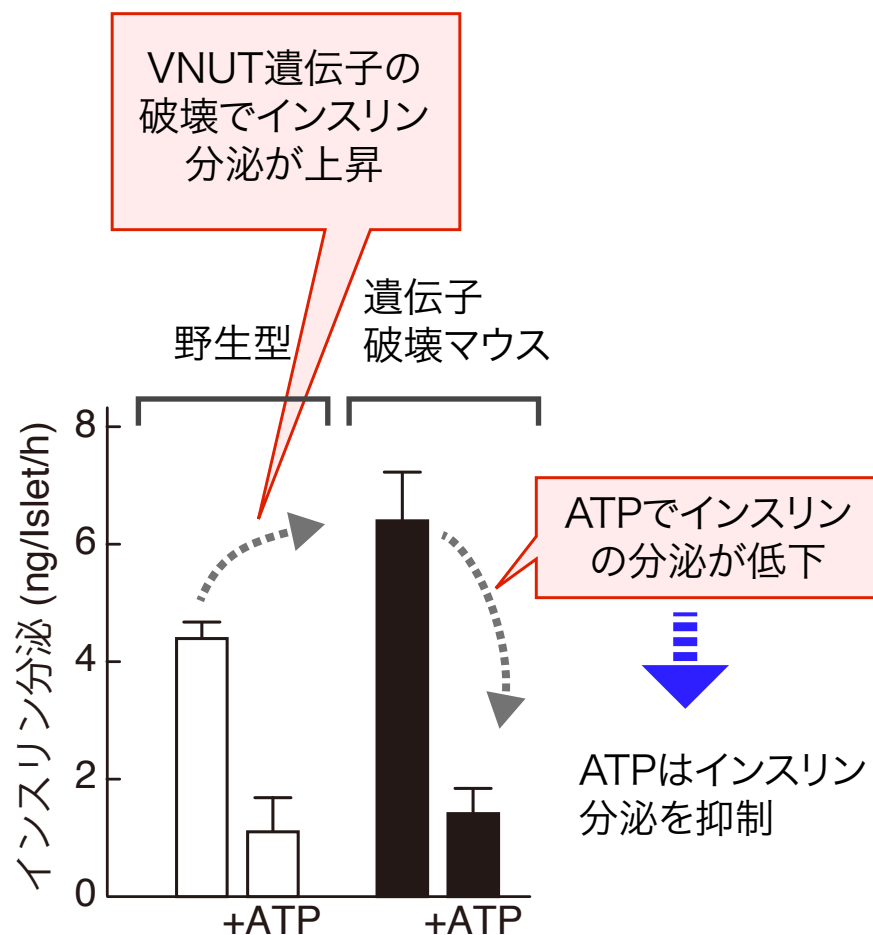
VNUTはATPの分泌に必須な因子である

VNUT遺伝子を破壊したマウスではATPの分泌が無くなった。



VNUTはインスリンの分泌を調節している

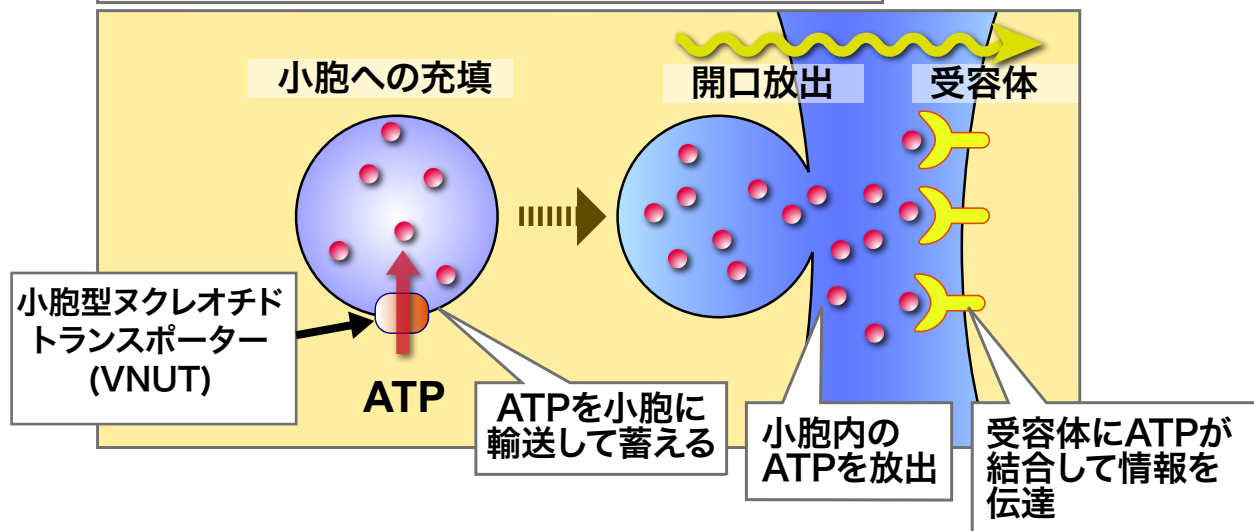
VNUT遺伝子を破壊したマウスではATPによるインスリン分泌抑制が解除されて、インスリン分泌が上昇していた。



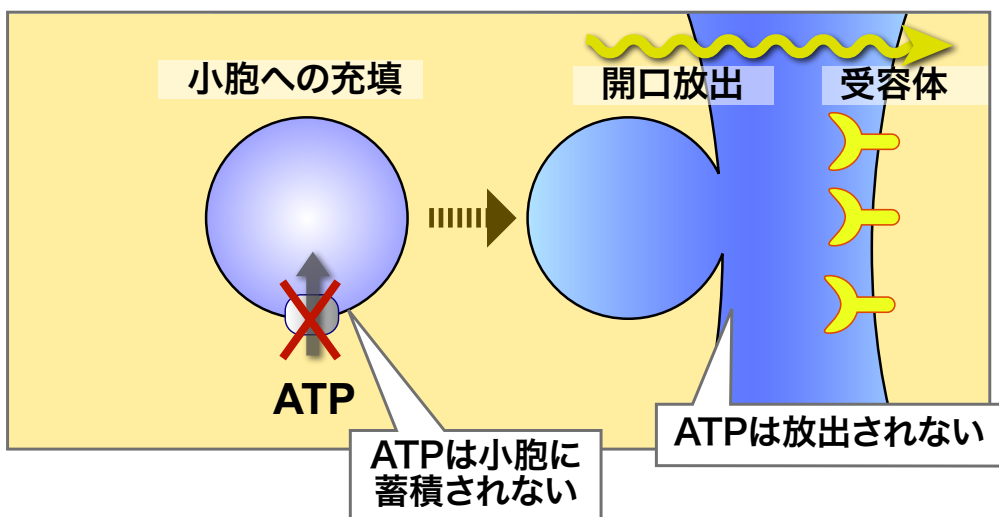
VNUT遺伝子を破壊するとATPが分泌されなくなる

④

プリン作動性化学伝達の基本システム



VNUT遺伝子を破壊すると...

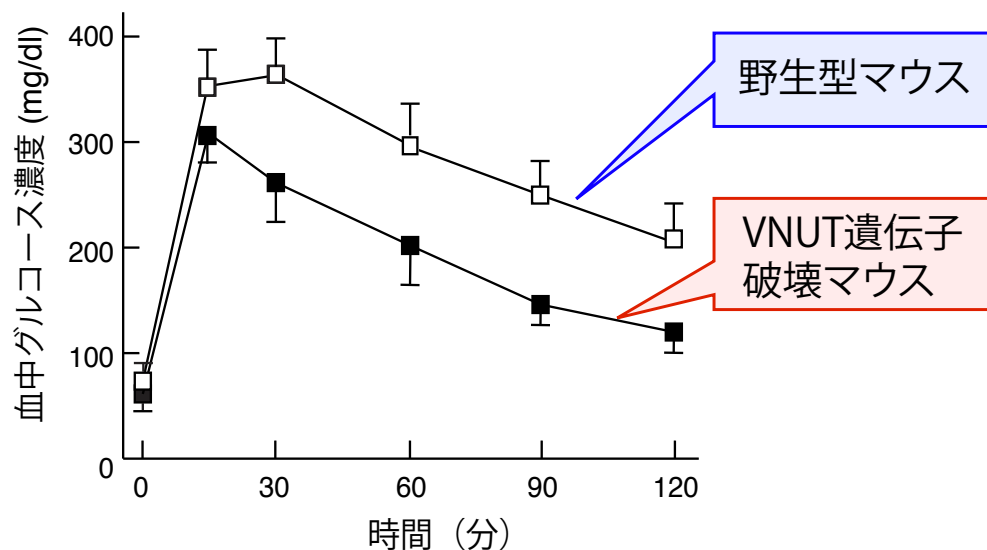


ATPは血中グルコース濃度のコントロールに関わっている

⑤

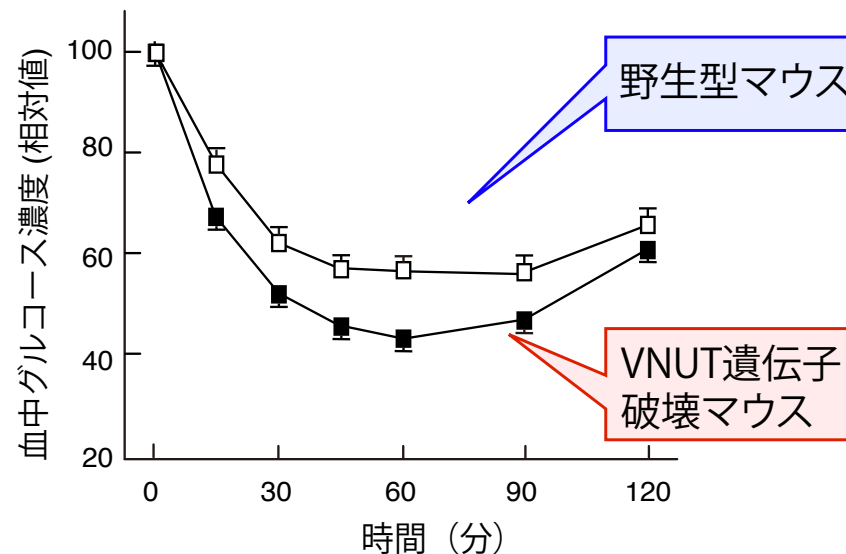
VNUT遺伝子を破壊したマウスでは血糖値が低下し、インスリンに対する応答性が向上していた。

グルコース負荷試験



VNUT遺伝子を破壊したマウスでは血中のグルコース濃度(血糖値)が低下していた。

インスリン負荷試験



インスリンを一定量投与した時の血液中グルコース濃度は、野生型マウスよりVNUT遺伝子破壊マウスの方が低下していた。



VNUT遺伝子破壊マウスはインスリンに対する感受性が高い。

結論

VNUT遺伝子を破壊したマウスでは.....

- ATPの分泌が無くなった。
- 血糖値が低下した。
- インスリン分泌が上昇するとともに、インスリン感受性が上昇した。



VNUTはATPの分泌に必須な因子である。

ATPはインスリン分泌を抑制し、また、インスリン感受性を低下させる事で、血糖値を上昇させる。



展望

VNUT をターゲットとした新しい糖尿病治療薬の可能性
(VNUTを阻害する事で血糖値をコントロールできる)

- インスリン分泌の促進 (膵臓β細胞に負荷をかけない)
- インスリン感受性の上昇

