



キネシンによってシャペロン蛋白の局在を整える 新しい抗糖尿病戦略の開発(2022年度～)

研究代表者 田中 庸介 東京大学大学院医学系研究科細胞構築学分野 講師

研究のゴール 1 型糖尿病の治療法開発

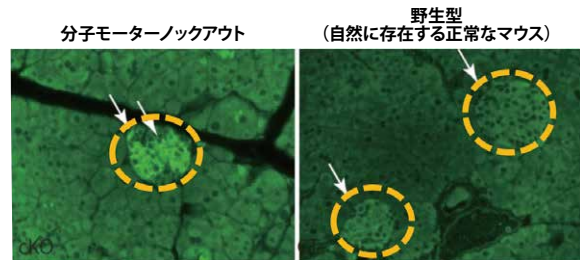
研究の特徴

膵β細胞内部にあるはずの「シャペロンタンパク質」の細胞表面への放出を抑制するメカニズムを解明し、自己免疫性（自分の正常な細胞を誤って攻撃する現象）の1型糖尿病の新薬開発を目指します。

研究概要

膵β細胞には、インスリンを分泌し血糖を下げる大切な役割があります。本来は細胞内部にあるはずの特定のタンパク質が何かのきっかけで細胞の表面に顔を出すことで、これを標的として免疫細胞（異物から体を守る細胞）に攻撃されるようになり、1型糖尿病を発症します。

本研究では、膵β細胞内部に存在するタンパク質（シャペロンタンパク質）の細胞表面への沈着（強く染まるようになること）に着目し、この表面への沈着を制御するしくみを、細胞の中でさまざまな物質を運ぶ役目の「分子モーター」という酵素の働きに注目して研究します。さらにこの仕組みを阻害するような薬を見つけることで、1型糖尿病の新薬開発を目指します。



分子モーターを働かなくしたマウスの膵島(左、矢印)では、野生型の膵島(右、矢印)よりも強く、シャペロンタンパク質(緑色)が染まるようになりました。このことと、自己免疫性の1型糖尿病との関係を探ります。

これまでの研究結果・成果

私たちはヒトの遺伝子から、45種類もの「分子モーター」を発見し、モデルマウスを使ってそれらの機能を調べてきました。その中には、痛覚を増強するタンパク質を神経細胞内に引っ込めて、痛みの持続を短縮できる分子モーターや、脳の神経のつながりを維持するタンパク質を細胞内に引っ込めて、心のトラウマを解消できる分子モーターなどがありました。

今回、分子モーターのひとつである「キネシン」を膵島で働かなくしたモデルマウスでは、細胞内にあるべき「シャペロンタンパク質」の細胞表面への沈着が促進され、高血糖状態となっていることがわかりました。

現在の状況

高血糖状態となったモデルマウスの膵臓を顕微鏡で見ると、「シャペロン」と呼ばれるタンパク質が膵島の表面に沈着し、「免疫細胞」が攻撃してきているのを見つけました。さらに、1型糖尿病で増えることが知られている、血中のシャペロンや「自己抗体」（自分の体を攻撃する物質）も増えていました。つまり、本来は細胞の中にあるはずのシャペロンが外に出てしまうことで、免疫が誤作動し、自分の細胞を攻撃する「自己免疫」が強まっていることがわかりました。同時に、シャペロンが本来果たしている、タンパク質を正しい形に整える機能を発揮させる作用が減弱し、これによっても膵β細胞の働きが低下していることがわかりました。ストレスや炎症によって、この自己免疫性の1型糖尿病が誘導されることがすでに知られていますが、その際に分子モーターの働きが抑えられることでシャペロンの細胞内分布が変化し、細胞外へ放出されるというしくみもわかってきました。

この研究で患者の生活や他の研究にどのような波及効果があるか(期待されるか)

現在、1型糖尿病に対して有効な、膵β細胞表面で起こる自己免疫反応の活性化を直接抑える治療薬はまだ知られていません。私たちは、シャペロンタンパク質の膵β細胞内の分布変化・細胞外放出を焦点にして、この自己免疫を直接抑制する化合物や遺伝子治療薬を探ります。そして、ストレスや炎症などによって生じる1型糖尿病の発症も抑えるまったく新しい抗糖尿病薬の作成に挑みます。

患者・家族、寄付者へのメッセージ

このたびは私たちの研究にご支援をいただきありがとうございました。私たちは内科医ではなく、細胞の機能を研究する基礎医学者です。糖尿病の専門家の先生方と一緒に、新しい細胞の見方考え方を通して、糖尿病の新薬が早く完成できるように努力していきます。

ロードマップ

現在の進捗率
約40%

- 2013年 分子モーターノックアウトマウス(分子モーターを働かなくしたマウス)の血糖値の調査
- 2018年 分子モーターノックアウトマウスの膵島の観察
- 2024年 分子モーターノックアウトマウスの膵島細胞の解析
- 現在 分子モーターを増やすとシャペロンの細胞内分布(「局在」)が整い、自己免疫が改善されるかの解析
*局在:タンパク質が細胞内の特定の場所に限定して存在する現象
- 2028年 シャペロンの細胞内分布を整える薬の選別
- 2033年 シャペロンの細胞内分布を整える薬の開発と臨床試験(人を対象に有効性や安全性を調べる試験)
- 2040年 1型糖尿病の治療法開発

● 田中 庸介 先生プロフィール 【①座右の銘 ②趣味 ③特技 ④尊敬する人 ⑤好きな食べ物】

①流水は腐らず ②ピアノ、山歩き ③詩作(受賞詩集もあります) ④中井準之助先生(昔の解剖学者) ⑤ハンバーグ