

[第28回]

NCGG-Ri 研究発表会

National Center for Geriatrics and Gerontology, Research Institute

健康寿命延伸・認知症に関わる インスリンの新規分泌制御機構の解明

老化制御研究部

今井 剛 部長

2018年4月10日(火) 16時00分～

第1研究棟2階大会議室

インスリン (Ins) は健康寿命延伸・認知症に関わる重要因子である。

【前回まで】新規Ins分泌制御因子ATIS1の精製・同定・解析

アルギニン (Arg) /Ins-固定化磁性ナノビーズを用いて、β細胞内Arg標的因子ATIS1の精製・同定に成功した。ATIS1は培養細胞内・遺伝子改変マウスにおいて、Arg-誘導性Ins分泌制御因子であった。Arg非存在下では、小胞体におけるIns保持因子として機能していた。Arg投与による競合結合阻害を受けてInsはATIS1より乖離して、分泌することを明らかにした。

【結果】 ATIS1によるIns分泌制御機構の解明と糖尿病患者の遺伝子変異

1. Stoichiometry→Ins中のATIS1に対する結合部位の同定
ArgとInsのmol比は 1:0.889であった。すなわちArgのATIS1に対する結合様式はInsのATIS1に対する結合様式を極めてよく似ていることが推測された。

→Ins中の一つのArg-残基をATIS1結合部位として見出した。

2. 塩基性アミノ酸によるIns分泌→ATIS1中のArg/Ins結合部位の同定
アミノ酸の等電点、ATIS1結合能、Ins分泌促進活性を比べたところ非常に高い相関関係が見られた。よって、ATIS1中の酸性アミノ酸が結合に重要であることが推測された。

→ATIS1中の5アミノ酸残基をArg/Ins結合部位として同定した。

3. ヒト糖尿病患者におけるInsおよびATIS1遺伝子変異
上記反応がin vitro、cell line、transgenic miceにおいて確認できたため、ヒト糖尿病患者における ATIS1の遺伝子変異を調べた。その結果Arg結合部位近傍にATIS1遺伝子変異が糖尿病患者に見られた。

座長：松下 健二

連絡先：副所長室(内線5002)