

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	Gタンパク質からアプローチする糖尿病治療薬のシーズ探索				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	木村 俊秀
	研究分担者	所属・職名	薬学部・講師	氏名	金子 雪子
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	山口 桃生
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・准教授	氏名	木村 俊秀

講演題目	Gタンパク質からアプローチする糖尿病治療薬のシーズ探索
------	-----------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

**研究の目的**

静岡県も含め、我が国の糖尿病の大半を占める2型糖尿病の原因としては、膵B細胞からのインスリン分泌障害の占める割合が大きい。よって、2型糖尿病の病因を究明し、糖尿病治療薬を創出するには、膵B細胞におけるインスリン分泌のメカニズムを明らかにすることが必要である。私たちは最近、三量体Gタンパク質であるG $\alpha$ がインスリン分泌後のエンドサイトーシスを制御することを明らかにした。エンドサイトーシスはインスリン分泌を適切に行うために必須のステップであるが、その分子機構はほとんど分かっていない。本研究では、G $\alpha$ の結合パートナーを探索し解析することで、インスリン分泌を制御するエンドサイトーシスのシグナルを分子レベルで解明する。

**研究の成果**

膵B細胞由来のMIN6細胞を用いたアフィニティーカラムクロマトグラフィーより、G $\alpha$ 結合候補タンパク質を複数見出した。マス解析より、これらは、これまでG $\alpha$ との結合が報告されていないタンパク質であった。免疫沈降実験より、同定したタンパク質が細胞内でG $\alpha$ と複合体を形成していることを明らかにした。さらに、その複合体形成が、G $\alpha$ と結合するヌクレオチドの種類に依存することを明らかにした。同定したタンパク質は既存のG $\alpha$ 結合サイトを有していないため、このタンパク質は既存のエフェクターとは異なる様式でG $\alpha$ と結合することが示唆された。本研究成果より、G $\alpha$ は複数のエフェクターを使い分けることで、エンドサイトーシスを時間的・空間的に制御する可能性が示唆された。

**今後の展望**

同定したタンパク質とG $\alpha$ の結合特性を、詳細に解析する予定である。具体的には、同定したタンパク質のG $\alpha$ 結合サイトを同定するとともに、その結合が直接かつ特異的であることを明らかにする。また、この結合が制御するエンドサイトーシスのステージを解明する予定である。