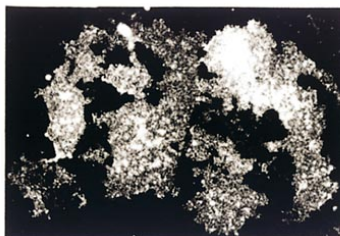


Roles of PI 3-kinase and its downstream effectors in insulin signaling

脂質キナーゼ、PI 3- キナーゼの情報伝達における役割と
その下流の伝達機構の解明ーインスリン情報伝達機構を中心に

プロジェクトリーダー 春日 雅 人

神戸大学 医学部 教授



Insulin:

-

+

+

Δp85:

-

-

+

インスリンによる糖取り込みは4型糖輸送担体 (GLUT4) が細胞表面へ移行することによって生じます。インスリンにより細胞表面に移行した GLUT4 は蛍光抗体法により白く発色しています (写真中)。PI 3- キナーゼの dominant-negative 型変異を導入した細胞ではインスリンによる GLUT4 の細胞表面への移行が抑制されます (写真右)。

1. 研究の目的

PI 3- キナーゼはホスファチジルイノシトール (PI) のイノシトール環の D-3 位をリン酸化する脂質キナーゼの一種です。PI 3- キナーゼは、チロシンキナーゼ内在型受容体や G 蛋白共役型受容体からの情報により活性化され、これらの受容体に結合するリガンドの機能を伝達して、細胞の生命活動に深く関与しています。すなわち PI 3- キナーゼは細胞内情報伝達の主役のひとつであることが明らかにされています。活性化された PI 3- キナーゼは、PI、PI(4)リン酸、PI(4,5)2 リン酸を基質として、それぞれ PI(3)リン酸、PI(3,4)2 リン酸、PI(3,4,5)3 リン酸を産生しますが、これらのリン酸化されたリン脂質に変換された情報がどのようにして下流に伝達されるかについては不明の点が多く、細胞内情報伝達における最大の謎のひとつといえます。

このプロジェクトの目的は、インスリン情報伝達機構をモデルとして、情報伝達における PI 3- キナーゼの下流の分子の同定を細胞レベルならびに個体レベルで行うことにあります。本プロジェクトの解明により、一度脂質に変換された情報がどのような機序で蛋白質の情報に戻されるかという細胞内情報伝達機構の重要な問に対する解答が得られるとともに、糖尿病、肥満、高血圧などで共通に認められる「インスリン抵抗性」の成因を明らかにする可能性があり、学術上のみならず社会的意義も非常に大きいプロジェクトと考えられます。

2. 研究の内容

生体におけるインスリン作用の障害が、糖尿病や高血圧、高脂血症などの多くの生活習慣病の根本的な原因である可能性が注目されており、インスリン作用のメカニズムの解明は、医学的、社会的にも大きな意義を持つと考えられます。インスリンの生体における最も重要な作用は、脂肪細胞や骨格筋における糖取り込みの促進や肝臓からの糖の放出の抑制を介して糖代謝恒常性を維持することにあります。また、インスリンは、脂肪酸合成の促進や中性脂肪の分解抑制等の作用を通じて脂質代謝にも中心的な役割を果たすとともに、生体での蛋白代謝も調節しています。最近の研究から、インスリンのこのような多彩な代謝調節作用の多くがクラスIA PI 3-キナーゼを介して伝達されていることが明かとなってきました。すなわち、PI 3-キナーゼの阻害薬であるワートマニンやクラスIA PI 3-キナーゼの dominant-negative 変異体 ($\Delta p85$) を用いて細胞内のクラスIA PI 3-キナーゼの活性化を特異的に遮断した細胞では、脂肪分解の抑制 (脂質代謝)、蛋白合成の促進 (蛋白代謝)、糖輸送の促進、グリコーゲン合成酵素の活性化 (糖代謝) などのインスリン作用が阻害されます。しかしながら、これらのインスリン作用がクラスIA PI 3-キナーゼの下流でどのようなメカニズムで伝達されていくのかは明かではありません。私たちは、このインスリン情報伝達機構においてクラスIA PI 3-キナーゼの下流でその情報伝達がどのような分子によってどのように伝達されているかを中心に研究をすすめています。

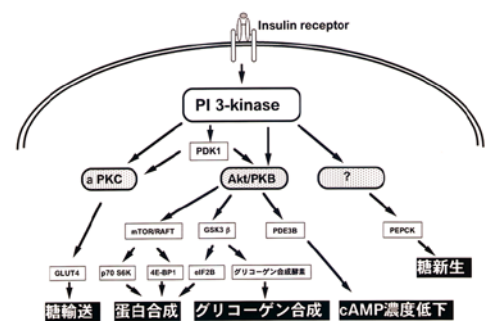
クラスIA PI 3-キナーゼの下流で働く候補分子として Akt (PKB) や atypical PKC などの蛋白リン酸化酵素がありますが、私たちはこれらの分子がインスリンの代謝調節作用に重要な機能を果たしていることを見出しました。Akt (PKB) の細胞内での活性化を特異的に阻害できる dominant-negative 型変異体をアデノウイルスベクターを用いて、脂肪、筋肉、肝臓等のインスリンの標的細胞に導入すると、グリコーゲン合成酵素の活性化、蛋白合成の促進、cAMP 濃度の低下といった生体での代謝調節に重要なインスリン作用が遮断されることが明かとなりました。また、atypical PKC のうちインスリンの標的臓器には PKC λ が特異的に発現しますが、PKC λ の dominant-negative 型変異体によってはインスリン依存性の細胞内への糖取り込みが特異的に抑制されます。すなわち、インスリン作用において、Akt (PKB) や PKC λ はクラスIA PI 3-キナーゼの下流で機能する重要なエフェクター分子であると考えられます。現在は、これらのエフェクターからの情報がさらにどのようなメカニズムで個々のインスリン作用へと伝達されていくかについて細胞生物学的手法で検討を進めるとともに、生体におけるこれらのエフェクター分子の重要性についての検討も行っています。

また、クラスIA PI 3-キナーゼの下流のインスリンシグナルのすべてが Akt と PKC λ によって伝達されている訳ではありません。例えば、phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) は糖新生に重要な働きをする酵素ですが、インスリンによりその発現量が遺伝子の転写のレベルで制御されていることが知られています。私たちは、インスリンによる PEPCK 遺伝子の転写調節にもクラスIA PI 3-キナーゼが中心的な役割を果たすものの、Akt や PKC λ は関与しないことを見出しました。すなわち、インスリン作用において未同定のクラスIA PI 3-キナーゼのエフェクター分子の関与が示唆されます。私たちは、このような新規なエフェクター分子の同定についての研究もすすめています。

3. 研究の体制

期 間：1998 年 8 月～2002 年 3 月

構 成：本研究は神戸大学医学部内科学第二講座において春日 雅人をプロジェクトリーダーとして、また、同講座の小川 渉、田守 義和、岡林 克典、宮田 哲らをコアメンバーとして約20人の研究者、大学院生、研究補助員によって行われています。



インスリンの細胞内情報は PI 3-キナーゼの下流で Akt や atypical PKC などのエフェクターへと分岐した後、個々の作用を伝達していきます。また、Akt や atypical PKC 以外の未同定のエフェクターも存在します。