

【基盤研究 (S)】
生物系 (農学)



研究課題名 インスリン受容体基質複合体の機能修飾を介したインスリン様活性制御法の開発

東京大学・大学院農学生命科学研究科・准教授

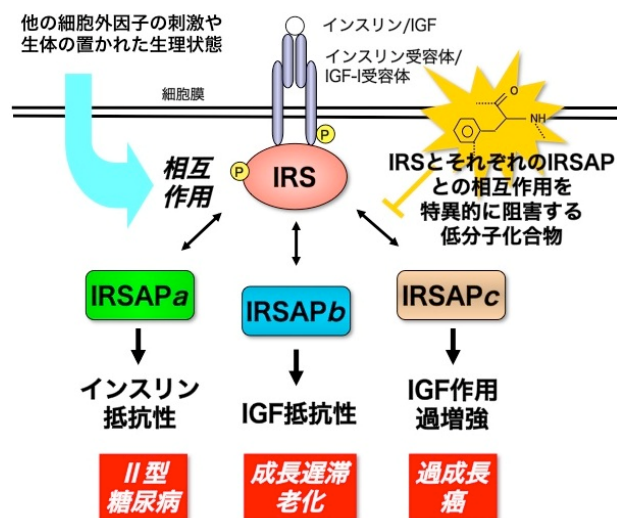
たかはし しんいちろう
高橋 伸一郎

研究分野： 動物生命科学、動物生産科学

キーワード： 代謝・内分泌制御、インスリン様活性

【研究の背景・目的】

動物の正常な生命活動に必要な同化ホルモン、インスリン (INS) /インスリン様成長因子 (IGF) の広範な生理活性 (インスリン様活性) は、これらのホルモンの受容体に内蔵されたチロシンキナーゼによりチロシンリン酸化されるインスリン受容体基質 (IRS) を介して発現されます。何らかの理由で IRS を介した INS/IGF 細胞内シグナル伝達が過度に抑制されると、糖尿病や成長遅滞、老化などが誘導・進行することが明らかになっています。反対に、シグナルが過剰に伝達されると、過成長・癌化などが起こります。我々は、IRS が多種類のタンパク質 (IRSAP と命名) と相互作用して巨大なシグナル分子複合体 (IRSome と命名) を形成しており、他の細胞外因子の刺激や生体が置かれた生理状態にตอบสนองして IRSome の構成タンパク質が変化することにより、INS/IGF シグナルやインスリン様活性が調節されていることを発見しました。この独創性の高い研究成果を背景に、本研究では、INS/IGF 抵抗性あるいは感受性増強を引き起こしている IRSAP を特定し、これらの IRSAP と IRS との相互作用を阻害する低分子化合物を開発、これらを用いてインスリン様活性の制御が可能であることを示すことを目的としています。



【研究の方法】

既に我々は、種々の INS/IGF 標的細胞より、40 種類以上の IRSAP の同定に成功しています。そこで最初に、これらの IRSAP を中心に、INS/IGF の生

理活性が抑制あるいは増強されているモデル細胞あるいはモデル動物で IRS と IRSAP との相互作用が増加する IRSAP を選択します。続いて、ここで選択された IRSAP の中から、細胞系を用いてインスリン様活性を変動させる IRSAP を特定します。これまで同定された IRSAP の多くは、広範な臓器で発現が認められ、他のタンパク質とも相互作用することで多彩な生命現象に関与することがわかっています。これらの結果は、IRSAP の過剰発現や発現阻害だけでは、IRS と相互作用している IRSAP の特異的機能は解明できず、当該 IRSAP と IRS の相互作用を特異的に阻害する必要があることを示しています。そこで本研究では、IRS と IRSAP の相互作用領域を過剰発現する手法と IRSAP と IRS の相互作用を阻害する低分子化合物をスクリーニング・最適化し、これらの相互作用を阻害する二つの手法を開発します。この手法を用いて、INS/IGF の生理活性が抑制あるいは増強されているモデル細胞あるいはモデル動物で IRS と IRSAP との相互作用を抑制し、INS/IGF の生理活性の異常が正常化することを示すのが本研究のゴールです。

【期待される成果と意義】

本研究の成果は、IRSome によってインスリン様活性が調節される新しい分子メカニズムを明らかにすると同時に、開発された低分子化合物はリード化合物として、全く新しい作用点を有する抗糖尿病薬や成長調節薬、抗老化薬、抗癌剤などの開発などに利用されることが期待されます。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Fukushima T *et. al.*, Insulin receptor substrates form high-molecular-mass complexes that modulate their availability to insulin/insulin-like growth factor-I receptor tyrosine kinases. *Biochem Biophys Res Commun* 404: 767-773 (2011)
- ・ 高橋伸一郎ら 解説：インスリン様活性と高齢化社会で克服すべき疾病 化学と生物 51: 389-399 (2013)

【研究期間と研究経費】

平成 25 年度 - 29 年度
166,000 千円

【ホームページ等】

<http://endo.ar.a.u-tokyo.ac.jp/lab/shingroup/index.html>