

平成23年度科学研究費助成事業（科学研究費補助金）実績報告書（研究実績報告書）

1. 機関番号
- 14603
2. 研究機関名
- 奈良先端科学技術大学院大学
3. 研究種目名
- 基盤研究（C）
4. 研究期間
- 平成22年度～平成24年度
5. 課題番号
- 22590982
6. 研究課題名
- グルコース応答性 MafA キナーゼの制御系からβ細胞の血糖感知システムの理解へ
7. 研究代表者

研究者番号								研究代表者名		所属部局名		職名
2	0	2	6	2	0	7	4	かたおか 片岡	こうすけ 浩介	バイオサイエンス研究科		准教授

8. 研究分担者(所属研究機関名については、研究代表者の所属研究機関と異なる場合のみ記入すること。)

研究者番号								研究分担者名		所属研究機関名・部局名		職名

9. 研究実績の概要

下欄には、当該年度に実施した研究の成果について、その具体的内容、意義、重要性等を、交付申請書に記載した「研究の目的」、「研究実施計画」に照らし、600字～800字で、できるだけ分かりやすく記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

膵島β細胞は、血糖値維持のために他の細胞とは異なる独特のグルコース感知とシグナル伝達系を備えている。この系の破綻はβ細胞のグルコース感受性の低下(インスリン分泌低下)ひいては糖尿病発症につながるが、どのような生体分子がこの系を構成しているのかは未だによくわかっていない。キナーゼ MaCK（仮称）は、既知キナーゼGSK3とともにβ細胞特異的な転写因子MafAをリン酸化する分子として申請者が発見した。MaCKは、β細胞の培養条件を高グルコースから低グルコースへと変化させると細胞内の局在が細胞質から核へと変化させる。本研究は、この現象を巡る分子機構を解明することを通じて、β細胞のグルコース感知と応答システムを理解することを目指している。長期的にβ細胞を高グルコース条件下で培養すると、2型糖尿病における糖毒性と同様のβ細胞機能低下を引き起こすことが知られているが、昨年までに、このときにMafAのリン酸化状態が著しく低下することを見いだした。また、リン酸化の低下したMafAタンパク質は、その標的遺伝子であるインスリンのプロモーターへの結合が低下し、インスリンmRNAの発現を低下させる原因となっていることをあきらかにした。また、リン酸化の低下によってMafAの構造変換が生じ、分子内相互作用を引き起こしてDNA結合が阻害されるという新規分子機構をあきらかにし、MaCK下流の分子機構を解明することができた（論文投稿中）。また昨年度までに、β細胞においてMafAのリン酸化を低下させる小分子化合物を1種類発見した。

10. キーワード

(1) 細胞内局在	(2) タンパク質	(3) リン酸化	(4) 遺伝子発現制御
(5)	(6)	(7)	(8)

下欄には、交付申請書に記載した「研究の目的」の達成度について、以下の区分により自己点検による評価を行い、その理由を簡潔に記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

＜区分＞①当初の計画以上に進展している。 ②おおむね順調に進展している。 ③やや遅れている。 ④遅れている。

本研究課題の今後の推進方策について簡潔に記述すること。研究計画の変更あるいは研究を遂行する上での問題点があれば、その対応策なども記述すること。また、国立情報学研究所でデータベース化するため、図、グラフ等は記載しないこと。

著 者 名		論 文 標 題						
S. Han et al.		ATF2 interacts with β -cell enriched transcription factors, MafA, Pdx1, and Beta2, and activates insulin gene transcription.						
雑 誌 名		査読の有無	巻	発 行 年				最初と最後の頁
<i>J. Biol. Chem.</i>		有	286	2	0	1	1	10449-10456
掲載論文の DOI（デジタルオブジェクト識別子）								
doi:10.1074/jbc.M110.209510								

〔学会発表〕計（ 0 ）件 うち招待講演 計（0）件

発 表 者 名	発 表 標 題		
学 会 等 名	発表年月日	発 表 場 所	

〔図 書〕 計（ 0 ）件

著 者 名	出 版 社			
書 名	発 行 年		総ページ数	

14. 研究成果による産業財産権の出願・取得状況

〔出 願〕 計（ 0 ）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	出願年月日	国内・外国の別

〔取 得〕 計（ 0 ）件

産業財産権の名称	発明者	権利者	産業財産権の種類、番号	取得年月日	国内・外国の別
				出願年月日	

15. 備考

※ 研究者又は所属研究機関が作成した研究内容又は研究成果に関するw e b ページがある場合は、U R Lを記載すること。

--