

## 2型糖尿病発症に関わるモータータンパク質 KIF12 の発見 —抗潰瘍薬による新しい予防戦略の可能性を拓く—

### 発表者

- 楊 文星 （東京大学大学院医学系研究科 特任研究員）  
田中庸介 （東京大学大学院医学系研究科 助手）  
文東美紀 （東京大学大学院医学系研究科 特任助教）  
廣川信隆 （東京大学大学院医学系研究科 特任教授）

### 発表のポイント

- ◆ 細胞内で物質を運ぶモータータンパク質の KIF12 は、脂質の過剰摂取による 2 型糖尿病の発症機構に大きく関与していることを明らかにしました。
- ◆ 市販の抗潰瘍剤セルベックス®が 2 型糖尿病の発症を食い止められる可能性をマウスにおいて示しました。
- ◆ 本成果は 2 型糖尿病の発症に関与する新規な分子機構を解明し、汎用されている市販の抗潰瘍剤を転用する新規の予防戦略を提案するものです。

### 発表概要

東京大学大学院医学系研究科の廣川信隆特任教授と田中庸介助手らは、細胞の中の微小管の上で物質を運ぶ KIF12 (kinesin superfamily protein 12) モータータンパク質が、2 型糖尿病（注 1）の発症機構に重要な役割を果たしていることを発見しました。この発見は、市販薬の転用による新たな糖尿病治療・予防法の可能性に結びつくものです。

まず、KIF12 遺伝子を人為的に欠損させた遺伝子改変マウスを作製したところ、膵臓のベータ細胞からインスリンが十分に分泌されず、2 型糖尿病を発症しました。この結果から、KIF12 モータータンパク質が、抗酸化転写因子（注 2）Sp1 を安定化することで、細胞の酸化ストレスに対する抵抗性（抗酸化能）を高めていることがわかりました。脂肪をとりすぎると、KIF12 モータータンパク質の

量が減少し、ベータ細胞の機能が低下することもわかりました。つまり、KIF12 タンパク質が制御する細胞内の情報伝達は糖尿病の治療薬の新たな分子標的となります。

実際、マウスに市販の抗潰瘍薬であるセルベックス®を投与すると、脂肪のとりすぎによって KIF12 モータータンパク質が減少していても、ベータ細胞の抗酸化能が失われず、インスリンの分泌が保たれることがわかりました。すなわち、高脂肪食をとりすぎている、抗潰瘍薬を飲んでいれば、糖尿病の発症が抑えられる可能性が、分子・細胞・個体レベルを通じて示唆されました。この研究は、分子モーターという新たなタンパク質分子群の基礎研究から出発して、これまでになかった 2 型糖尿病の予防・治療戦略を提示するに至ったものです。

## 発表内容

KIF モータータンパク質は細胞の骨組みである微小管をレールにして、あらゆる細胞の中でさまざまな物質に結合しそれを輸送する活性を持つ新しいタンパク質群です。東京大学大学院医学系研究科廣川特任教授・田中助手らのグループは哺乳類において全 45 種類の KIF モータータンパク質の遺伝子を発見し、その遺伝子改変マウス（ノックアウトマウス）を作製しつつあり、KIF モータータンパク質の未知の分子機能と疾患におけるその重要性の解明をマウスの行動や疾患の罹りやすさなどの表現型の解析により進めています。

今回、KIF12 遺伝子を cDNA クローニング（注 3）し、そのノックアウトマウスを作製したところ、マウスは膵臓ベータ細胞からのインスリン分泌不全による 2 型糖尿病を示しました。そこでこのベータ細胞を培養し細胞生物学的な解析を進めたところ、KIF12 遺伝子はベータ細胞を酸化ストレスから守る働き（抗酸化能）があり、このことによって正常なインスリン分泌を維持していることがわかりました。

さらにその詳細な分子機構を生化学的ならびに ZEISS 社の超高解像度顕微鏡を用いた微細形態学的手法によって解析したところ、KIF12 モータータンパク質は抗酸化転写因子である Sp1 タンパク質を熱ショックタンパク質（注 4）と結合させることで、この Sp1 タンパク質を安定化する作用があることを発見しました。その結果として、Sp1 タンパク質は Hsc70 熱ショックタンパク質の転写を高め、これが抗酸化機能をもつ細胞内小器官のペルオキシソームの生合成を促進することで、ベータ細胞の抗酸化能を高めます。すなわち、KIF12 モータータ

ンパク質の量が低下すると、転写因子 Sp1、熱ショックタンパク質 Hsc70、およびペルオキシソームの生合成量が低下し、酸化ストレスが上昇することでベータ細胞のインスリン分泌活性が損なわれます。このようにして、足場タンパク質としてのモータータンパク質が転写因子の安定化を通じて必須遺伝子の発現を調節するという分子機構を、新たに提示することができました。

次に、糖尿病と KIF12 モータータンパク質との関連を調べるため、マウスに高脂肪食を与えたところ、ベータ細胞において KIF12 モータータンパク質の発現量が急激に低下することがわかりました。その結果、KIF12 ノックアウトマウスとまったく同じように、高脂肪食摂取マウスでは、Sp1 や Hsc70 の量が減少し、酸化ストレスが上昇し、ベータ細胞の機能が低下することが示唆されました。すなわち KIF12 タンパク質が制御する細胞内の情報伝達（カスケード）は、糖尿病予防・治療の新しい分子標的として高い可能性をもっています。

最後に、高脂肪食を与えたマウスや KIF12 遺伝子をノックアウトしたマウスのベータ細胞に、市販の抗潰瘍薬のセルベックス®を投与したところ、セルベックスがもつ Hsc70 の合成を促進する抗酸化作用によって、ベータ細胞の機能を守ることができました。さらに KIF12 ノックアウトマウスにセルベックスを注射し、インスリンを分泌する能力が大幅に増加することもつきとめました。

糖尿病は多くの遺伝因子と生活習慣の双方の結果成立する重要な成人病ですが、その発症機構の詳細にはまだ不明な点が多く治療法も多岐にわたっています。今回の発見により脂肪の過剰摂取と 2 型糖尿病の発症をつなぐ一つの分子カスケードが明らかにされ、それを標的として既に市販されている抗潰瘍薬を 2 型糖尿病の治療薬として転用することの有効性が KIF12 ノックアウトマウスにおいて実証されました。すなわち、本グループは、分子モータータンパク質の転写制御におけるエキサイティングな新機能を解明するとともに、高脂肪食をとりすぎている、抗潰瘍薬を飲んでいれば、2 型糖尿病の発症が抑えられる可能性を、分子・細胞・個体レベルを通じて示唆したものです。これは未知のタンパク分子群の基礎研究が期せずして疾患の分子機構の解明から新しい治療戦略の提示へと至ったよい例であり、本グループはこのような基礎-臨床関連の統合的研究をさらに推進していきます。

この研究成果は Developmental Cell 誌 2014 年 10 月 27 日号に掲載されました。

## 発表雑誌

Developmental Cell 10月27日

論文タイトル: Antioxidant signaling involving the microtubule motor KIF12 is an intracellular target of nutrition excess in beta cells

著者 楊文星、田中庸介、文東美紀、廣川信隆

## 問い合わせ先

113-0033

東京都文京区本郷7-3-1

東京大学大学院医学系研究科細胞生物学・解剖学教室

廣川信隆 (ひろかわ のぶたか)

tel: 03-5841-3326

fax: 03-5802-8646

hirokawa@m.u-tokyo.ac.jp

## 用語解説

- (注1) **2型糖尿病** インスリン分泌低下とインスリン感受性低下の二つを原因とする、もっとも一般的な糖尿病。栄養のとりすぎによって膵臓のベータ細胞内で酸化ストレスが増加することがインスリン分泌低下の重要な一因だが、本研究によりその新しい機構が解明された。
- (注2) **抗酸化転写因子** 酸化ストレスを低下させるタンパク質(熱ショックタンパク質 Hsc70 など)の量をふやす働きのあるタンパク質。
- (注3) **cDNA クローニング** 遺伝子工学的な手法によりある特定の遺伝子の情報が記載された DNA を入手しその塩基配列・アミノ酸配列を決定すること。
- (注4) **熱ショックタンパク質** 細胞をストレスから守るタンパク質群であり、その多くは細胞を高温にさらすこと(熱ショック)で発現が誘導されるので、この名がある。