

特殊タンパク質のメカニズム解明で 糖尿病予防と治療への道を拓く

三田 雄一郎 医生命システム学科 准教授

生体内に存在する微量元素が がんなどの発症リスクを抑制

セレンは生体内にわずか13ミリグラムしか存在しない微量な元素で、欠乏すると心筋症や動脈硬化、免疫機能障害など重大な病気を引き起こす原因になるといわれています。一方、セレンを含有するタンパク質は全部で25種類が確認されていますが、高い抗酸化能力を持ち、肺がんや前立腺がんなどの発症リスクを減少させる効果があることが分かってきました。

一見、私たちのからだにとって良いことづくめのように思えるセレンですが、摂取しすぎると2型糖尿病を誘発・憎悪するという結果も出ています。ある疫学データでは、セレンの過剰摂取によって糖尿病の発症リスクが2倍以上になった国や地域もありました。

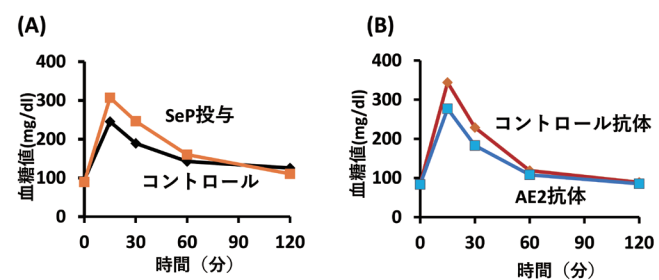
体内に摂取されたセレンを肝臓から全身へ運ぶ役割を果たしているのが、セレノプロテインPと呼ばれるタンパク質です。例えば、高脂肪・高スクロース食を与え続けたマウスは血糖値が高い状態となりますが、糖尿病を発症してしばらく経過してからセレノプロテインPが有意に増加し、糖尿病をさらに悪化させる、つまりセレンとは関係なく、セレンの運搬役が負のスパイラルを引き起こしていることが明らかになりました。「そのメカニズムを解明することで、セレノプロテインPを標的にした新しい糖尿病治療の方法

が提案できるかもしれません」と三田雄一郎准教授は意気込みを示します。

糖尿病の治療に光を照らす 新たな抗体医療の可能性を追究

ウイルスや細菌などの異物(抗原)が体内に侵入し、細胞内に取り込まれると、様々な症状を引き起こします。この抗原に対して、ちょうど鍵と鍵穴の関係のように抗体を結合させることで、受容体がタンパク質の形を認識できない、つまり細胞の中に取り込めないようにしようというのが抗体医療の考え方です。がんやリウマチなどの治療で臨床応用されています。

糖尿病も同じように、セレノプロテインPが細胞内に取り込まれることによって発症・憎悪します。三田准教授は、北海道大学や金沢大学の研究グループと共同で、数多くの候補の中からセレノプロテインPと特異的に結合するタンパク質をスクリーニングし、



SePに対する抗体で血糖値を下げることができる。
(A) SePはグルコース投与後の血糖値の増加を大きくする。
(B) AE2抗体はSeP投与によって増加した血糖値の増加を抑制する。



教員の横顔 — Yuichiro Mita

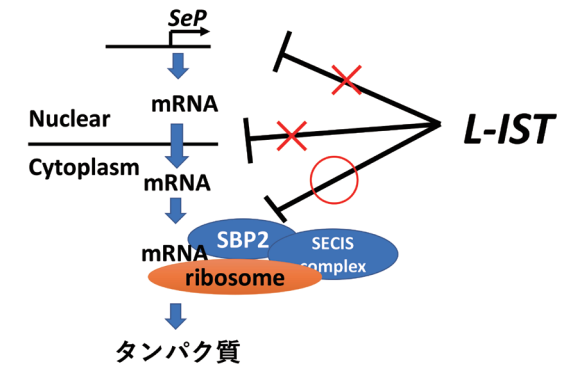
セレンを全身に運搬するセレノプロテインPが糖尿病を起こすメカニズムを解明し、その働きを抑制する物質の探索を行うことで、糖尿病の新たな治療法の確立を目指す。趣味は日帰りのトレッキング。「数時間かけて登った山の頂から見下ろす景色は最高!」と目を細める。お勤めは左大文字の火床から眺める京都のまちの眺めだとか。

BD1やDH9、AE2など有力な抗体を見つけました。SePを投与して糖尿病にしたマウスにAE2を投与すると、セレノプロテインPの取り込みが阻害され、インスリン抵抗性が大きく改善し、膵臓のランゲルハンス島から分泌されるインスリン量も90パーセントまで回復することが確認できたといえます。

上述したように、セレノプロテインPは生体の防御に重要な役割を果たしているため、その供給を完全にストップしてしまうことはできません。「抗体効果の持続期間や副作用の有無などを評価・検証し、糖尿病の抗体医療の可能性を広げたいですね」と三田准教授は目を細めます。

転写・翻訳プロセスに注目し 特定タンパク質の合成を効果的に阻害

では、どうすれば体内のセレノプロテインPを減らすことができるのでしょうか？ セレン含有タンパク質は、タンパク質の中にセレンを含んだアミノ酸、セレノシステインを持った特殊な構造をしています。アミノ酸は連続した3塩基が1セットになったDNA配列で暗号化されていますが、これらの情報はまずメッセンジャーRNAにコピーされ、次にリボソームで翻訳されることで、タンパク質の合成が行われます。実は、セレノシステインはヘアピンのような形をしたSECISと呼ばれる配列を持っていて、これが翻訳のときにセレノシステ



L-ISTは翻訳段階を抑制することでSePタンパク質を減少させる。

インを挿入する重要な役割を果たしています。

三田准教授は、セレノプロテインPのSECISとまったく逆の相補的な配列(チャック構造)をしたL-ISTというRNAを世界で初めて発見。これをSECISの裏側に結合させることで、ヘアピンの立体構造を崩す、つまり翻訳段階のプロセスを特異的に阻害することに成功しました。肝臓細胞でL-ISTを過剰発現させたところ、メッセンジャーRNAの量はそのまま、転写に影響を及ぼすことなく、セレノプロテインPのタンパク質の合成量が減少したといえます。これまでの研究では、緑茶に含まれるカテキン成分EGCGが有効であることも明らかになっていて、身近な素材から未来の創薬への期待が高まっています。

「どんな些細な実験結果でも、自分が世界で初めて発見したデータなんだとポジティブにとらえることが大切」と三田准教授。研究成果は一朝一夕で生まれるものではありません。粘り強く真実を探求する姿勢から、世界を変えるイノベーションは生まれるのでしょう。