

第7回 オミクス生物学セミナー

日時： 2024年10月29日（火）17:30-18:30

場所： 医療人育成センター 4階ホール

核内シグナル伝達モジュールを介した 血糖調節機構の解明 —糖尿病治療標的の同定をめざして—

国立国際医療研究センター研究所
糖尿病研究センター 分子代謝制御研究部

部長・松本 道宏 先生

糖新生は非糖質を原料として複数の糖新生系酵素を介して de novo でグルコースを合成する反応であり、肝糖新生は絶食時の低血糖による臓器障害を防ぐために不可欠である反面、糖尿病ではその病的亢進が高血糖を惹起する。糖新生の主要酵素であるグルコース-6-ホスファターゼやホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの活性は主に発現量に依存し、遺伝子転写を介してグルカゴンは発現を誘導し、インスリンはこれを抑制する。糖尿病ではインスリン作用不全による肝グルカゴンシグナルの亢進が起こり、これらの酵素の発現増加が高血糖に大きく寄与している。肝糖新生を標的とする糖尿病治療薬の開発にあたり、これらの酵素の転写調節機構の解明は重要な課題となっている。

我々はこれまでに、絶食時に肝細胞で形成される転写調節分子 CITED2、アセチル化酵素 GCN5、PKA を構成要素とする複合体が核内で形成され、これがグルカゴンのシグナル伝達モジュールとして機能し、糖新生系酵素の遺伝子転写を活性化することをその分子機構と共に明らかにした。その後、糖尿病モデルマウスの肝臓における本モジュールの機能抑制により高血糖が改善することから、新たな糖尿病の治療標的の同定をめざして本モジュールの制御機構ならびに標的遺伝子の解析を進めている。本講演では、糖新生調節における CITED2-GCN5-PKA モジュールを介した糖新生制御機構に加えて、近年同定した本モジュールの新たな構成分子や、その標的分子として見いだした長鎖非コード RNA に関する知見を紹介し、糖尿病の創薬標的としての可能性を議論したい。

お問い合わせ先： システム生化学分野（松本 雅記）
e-mail: masakim@med.niigata-u.ac.jp
内線：2077