

【目的】 II型糖尿病は、膵臓の細胞（膵島β細胞）の不可逆的な減少によって悪化していくが、糖尿病初期の従来の治療薬であるスルホニルウレア剤などはインスリン生産量を上げるものの、β細胞死を促進する副作用があるため長期的な視点での治療効果は限定的である。糖尿病の根源的治療法開発のためには、β細胞死を制御するメカニズムを分子レベルで解明し、細胞保護および細胞死抑制を両立する薬剤開発の基盤を構築することが急務である。

【方法】 膵島β細胞死を制御するメカニズムを分子レベルで解明し、薬剤開発の基盤を構築するため、本研究では、小胞体ストレスセンサーIRE1の超分子多量体について、1. Clear Native PAGE (CN-PAGE) 法を用いた動態解析、2. 極低濃度域における多量体構造解析、3. 低分子試薬によるIRE1多量体化制御の検討、4. 細胞レベルの細胞保護活性の検討を行った。

【結果】 CN-PAGE 法を用いた動態解析により、IRE1 内腔ドメインは、直接的に活性酸素やタンパク質凝集体をストレスとして感知し、超分子多量体を形成することが示唆された。極低濃度域における多量体構造解析から、IRE1の二量体化は、自発的に生じており、二量体が構成単位となって、分子間ジスルフィド結合形成やインスリン凝集体形成に応答した超分子多量体形成が起きていることが示唆された。IRE1多量体が含む分子間ジスルフィド結合について、レドックス低分子試薬による影響を検討し、効率よく作用する分子を同定した。レドックス低分子試薬による細胞レベルの細胞保護活性を検討、ストレスの軽減を示唆する結果を得た。これらの結果から、開発したレドックス低分子試薬が、IRE1超分子多量体に含まれる分子間ジスルフィド結合を制御することで、IRE1超分子多量体形成の下流シグナルを調節し、細胞保護に働く可能性を見出した。

IRE1 内腔ドメインの会合状態分布の可視化とストレス感知による多量体形成促進

