

SCIENCE TOPICS

2 型糖尿病危険因子 Cdkal1 の生理機能の解明

熊本大学大学院生命科学研究部分子生理学分野 魏 范研

Cdk5 regulator subunit associated protein 1-like 1 (Cdkal1) 遺伝子内に存在する特異的な一塩基多型変異は、インスリン分泌の低下ならびに2型糖尿病の発症と有意に相関する。しかし、これまでCdkal1の生理機能は全く解明されていなかった。今回筆者らは、Cdkal1はtRNAの修飾酵素であり、また、Cdkal1を膵臓β細胞特異的に欠損させたマウス(Cdkal1 KO)は、2型糖尿病様の表現型を呈することを発見した。この結果は米国科学雑誌 *Journal of Clinical Investigation* (doi:10.1172/JCI58056) に掲載された。

Cdkal1は、リジンコドンAAAおよびAAGに対応するtRNAであるtRNA^{Lys}(UUU)を特異的に認識し、アンチコドン近傍の37番アデニンをチオメチル化する。Cdkal1によるtRNA^{Lys}(UUU)のチオメチル化は、AAAとAAGコドンの誤翻訳

を防止していた。プロインスリンはリジン残基で切断され、分泌型インスリンになる。そのため、Cdkal1を欠損したβ細胞では、プロインスリンのリジン残基の誤翻訳により、プロセッシングできない異常インスリンが産生された。その結果、Cdkal1を欠損したβ細胞では、成熟したインスリンが減少し、さらに異常インスリンの蓄積による小胞体ストレス応答が見られた。これらの原因により、Cdkal1 KOマウスの耐糖能が低下した。さらに、高脂肪食を摂取したCdkal1 KOマウスでは、小胞体ストレスがさらに亢進し、インスリン分泌の低下及び耐糖能の悪化が見られた。以上のことから、Cdkal1遺伝子に特異的な変異を持つヒトにおいても、tRNA^{Lys}(UUU)の修飾異常によるインスリンの合成異常が、2型糖尿病発症リスクの増大に寄与すると考えられた。

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

「Ca²⁺ナノドメイン」を介する細胞容積調節機構の発見

生理学研究所機能協関研究部門 秋田天平

細胞は形態変化や分裂・移動、あるいは細胞死（アポトーシス）を起こす時、それに応じて自身の容積を適切に調節していますが、それは細胞内外への正味の水及び溶質の移動量を調節することで達成されています。細胞容積感受性外向整流性アニオンチャネル（VSOR）は、その際にCl⁻イオンやグルタミン酸等の陰イオン（アニオン）の移動を調節する主なものとして、あらゆる細胞に備わっていることが知られています。最近私たちは、そのVSOR活性化が細胞内Ca²⁺濃度上昇をもたらす個々のCa²⁺チャネル分子の極めて近傍で制御されうることを見出しました。マウス大脳皮質のアストログリアに炎症伝達物質のブラジキニンが作用するとVSORが活性化されますが、その活性化が細胞内Ca²⁺ストア上のIP₃受容体、および

細胞膜TRPC1チャネルの開口部近傍約20nm以内に形成される高Ca²⁺濃度領域「Ca²⁺ナノドメイン」内での、Ca²⁺依存性リン酸化酵素PKCの活性化を通じて誘起されていることが判明しました（図）。この機構により、例えごく少量のブラジキニンが細胞の一部に作用して少数のCa²⁺チャネルのみ開いた場合でも、その周囲で確実に活性化シグナルが発生すると同時に、酵素系の介在によりCa²⁺チャネルが閉じた後もしばらくVSOR活性が維持されるため、この機構は細胞の局所的な容積調節、即ち形態変化や細胞間シグナル伝達の維持に重要な役割を果たしていると考えられます（Akita & Okada, *J Physiol* **589** (16) : 3909–3927, 2011）。

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

生理科学分野における最近の会員各位ご自身やその関連分野における目立った研究成果や論争について、学会ホームページ（HP）に簡単に判りやすい解説として取り上げ、生理学会内外に広く生理学の重要性を訴えております。会員の皆様の奮ってのご投稿および候補著者のご推薦をお願いいたします。

なお、そのHP掲載のお知らせのため、テキストは本誌にも自動的に転載・紹介しております。但し、図は直接学会HPをご参照いただきますようお願いいたします。編集・広報幹事