

インスリン分泌におけるヘパラン硫酸プロテオグリカン Syndecan-4 の役割

○高橋 巖¹, 相馬 雄介¹, 高橋 昇太¹, 佐藤 志保¹, 酒井 和佳奈¹, 那谷 耕司¹
(¹岩手医大薬)

【目的】マウスの膵臓ランゲルハンス島β細胞（膵β細胞）表面にはヘパラン硫酸糖鎖が発現しており、膵β細胞の増殖およびインスリン分泌機構に関与しているが、その作用機構や構造様式については不明である。本研究では、マウス膵β細胞由来 MIN6 細胞よりヘパラン硫酸の発現やインスリン分泌応答性の異なるサブクローンを単離して、膵β細胞機能に関与するヘパラン硫酸プロテオグリカン構成因子を解析した。

【方法】MIN6 細胞由来の各サブクローンにおけるヘパラン硫酸生合成酵素群およびヘパラン硫酸プロテオグリカンコアタンパク質群の遺伝子発現解析を行い、ヘパラン硫酸の発現やインスリン分泌応答性と比較した。関連が認められたヘパラン硫酸プロテオグリカン構成因子の遺伝子発現をノックダウンすることでインスリン分泌機構への影響を調べた。

【結果および考察】ヘパラン硫酸プロテオグリカンコアタンパク質である Syndecan-4 の発現がグルコース刺激によるインスリン分泌応答性と相関していたことから、Syndecan-4 がインスリン分泌機構に関与するヘパラン硫酸コアタンパク質である可能性が考えられた。そこで、ヘパラン硫酸や Syndecan-4 の発現、グルコース刺激によるインスリン分泌応答性が確認されている MIN6 細胞由来サブクローンを用いて Syndecan-4 をノックダウンしたところ、インスリン含量には変化が認められず、グルコース刺激インスリン分泌のみが低下した。一方、細胞膜の脱分極を引き起こしてインスリン分泌を惹起する KCl による刺激やインクレチンによるインスリン分泌増幅経路には影響がなかったことから、Syndecan-4 は膜の脱分極より前のインスリン分泌機構の維持に必要であることが示唆された。