

## VAMP7 regulates autophagy to maintain mitochondrial homeostasis and to control insulin secretion in pancreatic $\beta$ -cells.

青柳 共太

杏林大学医学部生化学教室

マクロオートファジー（以下オートファジー）は細胞質成分をリソソームへと輸送し、分解する細胞機能である。オートファジー関連タンパク質が順次働くことにより、隔離膜と呼ばれる膜構造が出現し、その隔離膜が伸展することによって不要となったタンパク質や傷ついたオルガネラを包み込んだオートファゴソームが形成される。その後、オートファゴソームがリソソームと融合することでオートファゴソームの内容物が分解される<sup>1)</sup>。隔離膜の形成と伸展には膜成分の供給が必須であることから、オートファゴソーム形成には膜成分を輸送する小胞膜輸送関連タンパク質の関与が指摘されていた<sup>2)</sup>。

VAMP7は細胞内小胞膜上に局在し、エンドソームからリソソームへの輸送や、分泌小胞の開口放出など、細胞によって様々な小胞輸送を仲介するタンパク質である<sup>3)</sup>。さらに近年、VAMP7が仲介する小胞膜の融合がオートファゴソーム形成に重要な役割を果たすことも報告された<sup>4)</sup>。一方、膵 $\beta$ 細胞におけるVAMP7の機能については不明であったため、我々は膵 $\beta$ 細胞特異的VAMP7遺伝子欠失(VAMP7  $\beta$ KO)マウスを作成し、解析を行った<sup>5)</sup>。

VAMP7  $\beta$ KOマウスから単離した膵島を解析したところ、グルコース刺激依存的なATP産生能が低下することによりインスリン分泌が減弱していることを見いだした。次に、このグルコース刺激依存的なATP産生能（ミトコンドリア機能）が減弱した原因について調べたところ、機能不全となったミトコンドリアがVAMP7 KO膵 $\beta$ 細胞に蓄積していることが分かった。ミトコンドリアはATPを産生する過程で発生する活性酸素種（ROS）に曝されるため、その構成成分が機能不全となり、ミトコンドリアとしての機能が低下するが、それに対し、ミトコンドリアは機能不全となった構成成分を機能不全ミトコンドリアとして分離し、オートファジーによって分解することでミトコンドリアの機能恒常性を維持していることが知られている<sup>6)</sup>。

すなわち、我々が得た結果は膵 $\beta$ 細胞においてVAMP7がオートファジーを制御することで、機能不全ミトコンドリアの除去に関与する可能性を示唆していた。そこでオートファジー活性について調べたところ、VAMP7 KO膵 $\beta$ 細胞ではオートファジーが阻害されていることを見いだした。一方、高脂肪食で飼育することにより肥満を誘導したマウスの膵 $\beta$ 細胞ではオートファジーが亢進することが報告されている。そこで高脂肪食によりVAMP7  $\beta$ KOマウスに肥満を誘導したところ、機能不全ミトコンドリアが過剰に蓄積することによってインスリン分泌がさらに減少し、耐糖能異常を示すことが明らかとなった。

近年、膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌量が相対的に不足することを成因とする2型糖尿病とオートファジーの関連について注目が集まっている。高脂肪食飼育した肥満マウスやdb/dbマウスなど、様々な2型糖尿病モデル動物や2型糖尿病患者の膵 $\beta$ 細胞においてオートファゴソームの過剰な蓄積が観察されていることから<sup>1)</sup>、2型糖尿病状態ではオートファジーによる分解要求性が高まっていると考えられる。また、オートファジー不全となる膵 $\beta$ 細胞特異的Atg7遺伝子欠失マウスの膵 $\beta$ 細胞では、グルコース刺激依存的なミトコンドリア機能が低下することでインスリン分泌が減少し、耐糖能異常となることが報告されている<sup>7,8)</sup>。機能不全ミトコンドリアの蓄積はROSの過剰産生やアポトーシス誘導シグナルの漏出など、糖尿病発症に伴って観察される膵 $\beta$ 細胞死を誘導する<sup>7)</sup>。従って、我々が明らかにした膵 $\beta$ 細胞におけるオートファジーを介した機能不全ミトコンドリアの除去・分解の分子機構は2型糖尿病の病態形成において重要な意義を持つと考えられる。

今後は、VAMP7によるオートファゴソーム形成の分子機構を明らかにすると共に、オートファジーを介したミトコンドリア恒常性維持機構と糖尿病発症の関連について研究を進めていきたいと考えている。

## Reference

- 1) Watada H, et al. *Mol. Endocrinol.* 29: 338-348 (2015)
- 2) Amaya C, et al. *FEBS Lett.* 589: 3343-3353 (2015)
- 3) Chaineau M, et al. *FEBS Lett.* 583: 3817-3826 (2009)
- 4) Moreau K, et al. *Cell* 146: 303-317 (2011)
- 5) Aoyagi K, et al. *Diabetes* 65: 1648-1659 (2016)
- 6) Liesa M, et al. *Cell Metab.* 17: 491-506 (2013)
- 7) Jung HS, et al. *Cell Metab.* 8: 318-324 (2008)
- 8) Ebato C, et al. *Cell Metab.* 8: 325-332 (2008)