

2013年10月

報道関係各位

## タンパク質の分泌不全マウスの作製に成功 —糖尿病とうつ病が併発するメカニズムとの関連性を示唆—

東京理科大学 科学技術交流センター（承認 TLO）

東京理科大学の研究グループ〔代表、東京理科大学理工学部 古市 貞一（ふるいち ていいち）教授〕は、群馬大学 先端科学研究指導者育成ユニット 定方 哲史（さだかた てつし）助教との共同研究により、糖尿病との関連が示されている遺伝子である **CAPS1**<sup>\*1</sup> を、脳の特定の部位において欠損したマウスの作製に成功しました。このマウスを解析した結果、**CAPS1** がうつ病との関連がある脳由来神経栄養因子(BDNF)<sup>\*2</sup> の輸送・分泌に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。本研究の成果の一部は、文科省と科学技術振興会の科研費、および独立行政法人科学技術振興機構「戦略的創造研究推進事業 CREST」によるものです。

今回明らかになった特定の脳領域における **CAPS1** 遺伝子欠損マウスの症状は、糖尿病とうつ病が併発するメカニズムとの関連性も示唆しています。

**\*本研究成果は、平成 25 年 10 月 30 日に北米神経学会誌『Journal of Neuroscience』にオンライン掲載され、報道解禁日時は日本時間で 10 月 31 日 (木) 午前 7 時となります。**

### 【概要】

**CAPS1** はインスリン<sup>\*3</sup>などのペプチドや生体アミンを内包した有芯小胞の分泌に関与するタンパク質です。これまで **CAPS1** タンパク質が減少したマウスは糖尿病の症状を示すことが報告されてきましたが、全身で **CAPS1** 遺伝子が完全に欠損したマウスは生後すぐに死亡することから、生後の解析ができず、個体レベルでの解析が出来ませんでした。今回、研究者らは、大脳や海馬、および小脳特異的に **CAPS1** 遺伝子を欠損させたマウスの開発に成功しました。このモデルマウスを解析した結果、**CAPS1** がうつ病との関連がある脳由来神経栄養因子(BDNF)<sup>\*2</sup> の輸送・分泌に重要な役割を果たしていることが明らかになりました。

糖尿病はうつ病を併発しやすいことが知られています。今回明らかになった特定の脳領域における **CAPS1** 遺伝子欠損マウスの症状は、糖尿病とうつ病が併発するメカニズムとの関連性も示唆しています。

## 【背景】

CAPS1 は、インスリンなどのペプチドホルモンや生体アミン（ドーパミンやノルエピネフリンなど）の分泌を促進する因子と考えられています（図1）。また、CAPS1 タンパク質が減少したマウスを用いた報告では、すい臓のランゲルハンス島からのインスリン分泌に関与していることが示唆されてきました。一方、BDNF は、神経ネットワークの形成に関わることで学習や記憶などの高次機能を調節し、うつ病等の精神疾患にも関連することが知られている重要な分泌タンパクです。

全身で CAPS1 遺伝子が完全に欠損したマウスが生後すぐに死亡することから、CAPS1 は生命の維持においても極めて重要であることがわかっていました。今回、研究者らは、脳だけで CAPS1 遺伝子を欠損させたマウスを開発し、生後のマウスを用いた個体レベルでの CAPS1 遺伝子の役割の解明を行いました。

## 【研究内容と成果】

Cre タンパク質は染色体上で2つの loxP 配列によって挟まれた遺伝子配列を除去するという活性をもっています。研究チームは、大脳と海馬もしくは小脳特異的に Cre タンパク質が作られるマウスを、今回作製した CAPS1 遺伝子が loxP によって挟まれた染色体をもつ遺伝子改変マウスと交配し、CAPS1 を大脳・海馬もしくは小脳特異的に CAPS1 を欠失させることができました。

このマウスを解析した結果、神経ペプチドなどの分泌性タンパク質を含む有芯小胞が神経軸索に殆ど分布しないことが分かってきました。さらに内包されるタンパク質候補を広く調べた結果、BDNF を含んだ輸送小胞が神経軸索に分布しないことが明らかになりました（図2）。また、これによるシナプスにおける分泌機能の低下が見られました。電子顕微鏡における観察においては、ゴルジ体の形態異常も見られました。

これらの結果から、インスリンの分泌に関与している CAPS1 タンパク質は、脳においては BDNF の分泌に関与することが明らかになりました。

## 【今後への期待】

糖尿病は、うつ病を併発しやすいことが知られています。今回の研究成果は、CAPS1 タンパク質がインスリンと BDNF 分泌の両方に関与していることを示しており、糖尿病とうつ病の分子病態の理解に新しい知見をもたらすだけでなく、臨床面での基礎基盤と応用的展開に新しい切り口を開くものとして重要です。

## 【用語解説】

### ※1 CAPS1

この遺伝子名のフルネームは、 $\text{Ca}^{2+}$ -dependent activator protein for secretion 1 であり、CADPS1 と表記されることもある。CAPS ファミリーのタンパク質は、CAPS1 の他に CAPS2 があり、有芯小胞と呼ばれる大型の分泌小胞に作用して、小胞内腔に含有するペプチドホルモン（インスリンなど）や生体アミン（ドーパミン、ノルエピネフリンなど）の分泌を正に調節する役目を果たすことが知られている。

### ※2 脳由来神経栄養因子（BDNF）

BDNF（brain-derived neurotrophic factor）は神経栄養因子ファミリーの一つである。神経回路の発達やシナプスの機能を調節する重要な作用が知られている。特に、脳に多く発現し、脳の高次機能への関与や、うつ病などの精神疾患への関連なども報告されている。

### ※3 インスリン

膵臓のランゲルハンス島の $\beta$ 細胞から分泌されるペプチドホルモン。一部の糖尿病は、体内のインスリン量が絶対的に足りなくなることで発症する。

## 【説明図】

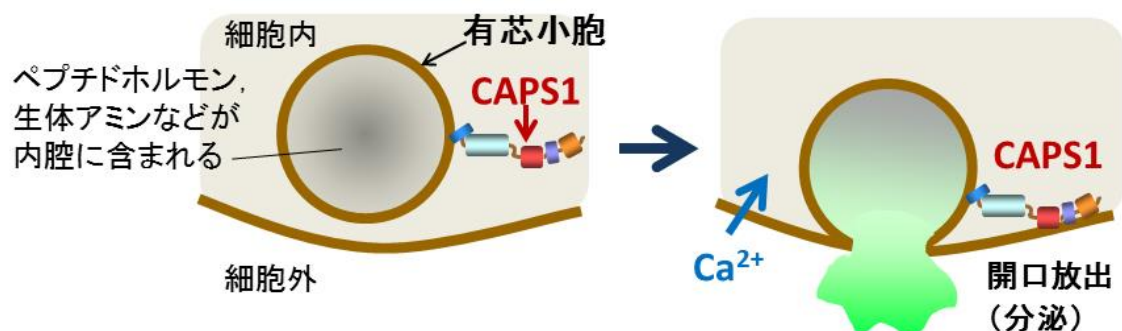
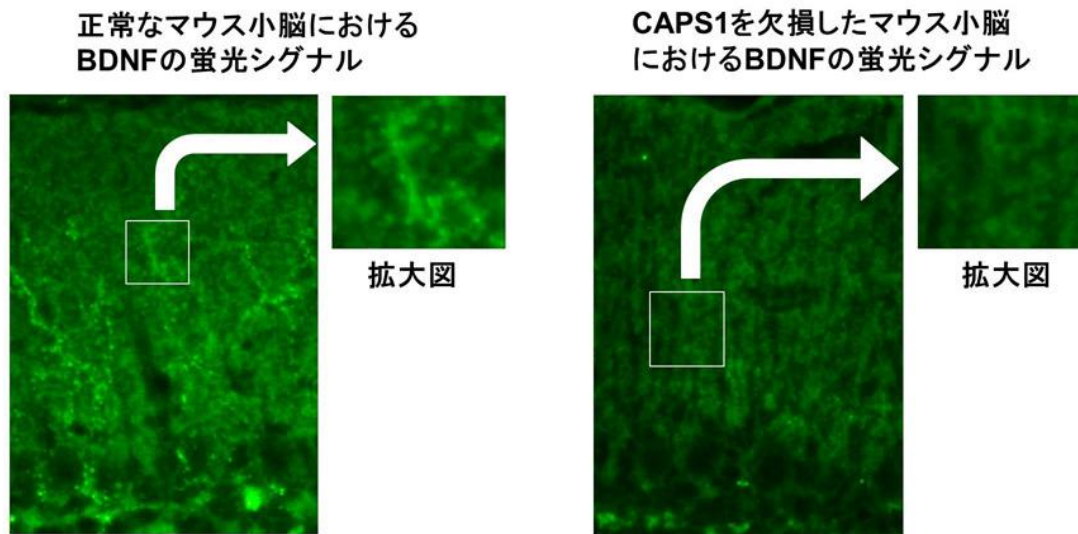


図1 CAPS1による有芯小胞の活動依存的な開口放出（分泌）の調節

有芯小胞はペプチドホルモン（インスリンなど）や生体アミン（ドーパミンやノルエピネフリン）などを内腔に含有する。細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度が増加する刺激を受けると、有芯小胞の膜は形質膜と融合する開口放出が起こり、内腔に含有された分泌物質を細胞外へ分泌する。この際、CAPS1は開口放出を促進する作用をもつと考えられている。分泌性タンパク質の脳由来神経栄養因子 BDNF も CAPS1 によって分泌促進を受ける。



**図2 マウス小脳における BDNF の局在**

BDNF 抗体を用いて蛍光シグナルで BDNF を検出したところ、正常なマウス小脳に比べ、CAPS1 を欠損したマウス小脳では、その量がかなり減少していることが明らかになった。

**【本研究内容に関するお問い合わせ先】**

- 東京理科大学 理工学部応用生物科学科  
教授 古市 貞一 (ふるいち ていいち)  
TEL: 04-7124-1501(代)内 3459/3445, FAX: 04-7122-9303  
e-mail: tfuruichi@rs.tus.ac.jp
- 群馬大学 先端科学研究指導者育成ユニット  
助教 定方 哲史 (さだかた てつし)  
TEL: 027-220-7968, FAX: 027-220-7909  
e-mail: sadakata-1024@umin.ac.jp
- 国立大学法人 群馬大学 昭和地区事務部総務課  
広報係長 秋山 和慶  
〒371-8511 前橋市昭和町三丁目 39 番 22 号  
TEL: 027-220-7895, FAX: 027-220-7720

**【当プレスリリースの担当事務局】**

- 東京理科大学 科学技術交流センター (承認 TLO)  
企画管理部門 担当: 宮田、松下  
TEL:03-5876-1530, FAX:03-5876-1676