

## 5. 肝臓 $\beta$ 細胞でのユビキチン連結酵素、neuralized の発現異常

足立 義博、竹内 保、降幡 睦夫  
(高知大学医学部病理学講座)

はじめに) 神経発生に重要なRING型ユビキチン連結酵素(E3)、neuralized は従来より Northern blot 解析などで膵でも発現がみられることが知られていた。しかし neuralized の膵での詳細な発現分布および機能は不明であった。

今回、我々は neuralized が膵島  $\beta$  細胞に局在し p24 蛋白質 family 分子をユビキチン化し小胞体-ゴルジ体間輸送に関係していること、各種のインスリン分泌の病態で異常発現がみられることを報告する。

方法と結果) neuralized に対する特異抗体を作成し膵組織での分布を免疫組織学的に検討したところ膵  $\beta$  細胞の小胞体、ゴルジ体で neuralized の局在と発現がみられた。ほぼ生理的な状態では膵  $\beta$  細胞の30パーセント前後に発現がみられたのに対して二次性糖尿病で脱落期前の膵  $\beta$  細胞、各種膵炎での再生、過形成性の膵島  $\beta$  細胞では発現が低下していた。それに対して、インスリノーマ細胞では neuralized は過剰に発現していた。

これらより免疫組織染色の結果から、① Notch ligands を基質とすることで知られているRING motif 依存性ユビキチン連結酵素、neuralized は膵臓では  $\beta$  細胞に発現がみられる。② 膵を含む内分泌腫瘍では insulin 産生腫瘍に発現がみられる。③ Insulinoma では発現が亢進しているが、再生あるいは萎縮性膵島  $\beta$  細胞では発現が低下する。ことが明らかになった。

また、膵  $\beta$  細胞での neuralized の機能を検討するために yeast two hybrid によりスクリーニングしたところ neuralized は小胞体-ゴルジ体間輸送に主導的な役割をはたす p24 蛋白質 family 分子と結合することが明らかになった。さらに in vitro で各分子を再構成したところ neuralized は p24 蛋白質 family 分子をユビキチン化することが明らかになった。

まとめ)p24 蛋白質 family 分子は小胞体-ゴルジ体間輸送において、COPI, COPII 小胞形成時の積み荷分子の選択に関与しており neuralized は膵  $\beta$  細胞で分泌物構成に関与している可能性が示唆された。