

【目的】 糖代謝は、膵  $\beta$  細胞によるインスリン分泌と、末梢組織（肝臓、骨格筋、脂肪組織など）によるインスリン感受性のバランスによって制御されており、この均衡の破綻によって糖尿病が引き起こされる。本研究は、糖代謝制御における多機能ペプチダーゼ、ナルディライジン（NRDC）の役割を明らかにすることを目的に行った。

【方法および結果】 糖負荷試験、インスリン負荷試験にて、NRDC 全身欠損（*Nrhc*<sup>-/-</sup>）マウスは著明なインスリン分泌不全とインスリン感受性の亢進を示し、軽度の耐糖能異常を呈した。膵  $\beta$  細胞特異的 NRDC 欠損（ $\beta$  KO）マウスを作製し解析を行ったところ、*Nrhc*<sup>-/-</sup>マウスと同様に著明なインスリン分泌反応の減弱を示し、顕著な耐糖能異常を呈した（図）。NRDC 欠損膵島において、GLUT2 や Glucokinase などグルコース取込みや利用に関わる遺伝子群の発現が低下していたため、それらの上流にある膵  $\beta$  細胞特異的転写因子群について解析したところ、MafA の発現が低下していた。 $\beta$  細胞株を用いてクロマチン免疫沈降法を施行したところ MafA の enhancer 領域に NRDC が結合しており、 $\beta$  細胞において NRDC が MafA の発現調節を介してインスリン分泌を制御していることが示唆された。

膵  $\beta$  細胞特異的 NRDC 欠損（ $\beta$  KO）マウスにおける糖尿病表現型とインスリン分泌の低下  
(n = 4~8 per genotype, Error bar: SE, #P < 0.05, Student t-test)

