

## 「最近のトピックス」

## VAMP-8は唾液腺の開口分泌に関与する

田隈 泰信

北海道医療大学歯学部口腔生物学系生化学分野

Taishin TAKUMA

Department of Biochemistry, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

VAMP-8は、エンドソームに存在するVAMP-2/synaptobrevinに似たタンパク質という意味でendobrevinとも呼ばれている(図1)。ちなみにVAMPはvesicle associated membrane proteinの略で、分泌小胞に存在する膜融合タンパク質(v-SNARE)の意味である。1998年の発見当初VAMP-8/endobrevinは、1) エンドソームの膜融合、2) 破傷風毒素で阻害されない血小板の分泌、3) 神経突起の伸長や細胞分裂に必要な細胞膜成分の供給などに関与していると想像されていた。

2004年、シンガポールの研究者たちによってVAMP-8のノックアウトマウスが作られた(1)。予想に反し、マウスは体重が10~20%少ない程度で繁殖能力もあり、エンドソーム等におけるVAMP-8の役割は、明らかに必須ではなかった。分泌異常は神経系や内分泌系には全く見られなかったが、意外なことに、膵外分泌細胞で分泌低下による分泌顆粒の著しい蓄積が認められた。それまで、膵臓や唾液腺の外分泌ではVAMP-2がv-SNAREであろうと考えられていたため衝撃は大きく、唾液腺でもVAMP-8がメジャーなv-SNAREかどうか続報が注目された。

2007年、待ちに待ったノックアウトマウスの続報(2)が出た。予想通り、分泌物の貯留は膵臓ばかりでなく唾液腺や涙腺など外分泌腺に共通して見られる現象であった。ピロカルピン刺激で採取された唾液を正常マウスと比較すると、液量に差はないが、アミラーゼやカーボニックアンヒドラーゼVI(ガスチン)の量が約50%に低下していた。ただし、無刺激唾液に含まれるタンパク量にはほとんど差がないことから、VAMP-8を必要としない分泌機構の存在が示唆された。惜しむらくは、今回の研究が分泌刺激としてピロカルピンを使った*in vivo*実験のため、阻害されたのが唾液腺の開口分泌を主に調節するcAMPによる分泌かどうか必ずしも明瞭で

はない。膵臓や唾液腺の分泌顆粒にはVAMP-8とVAMP-2がともに存在し、それらが役割を分担しているという報告もあり(3)、今後の展開が期待される。蛇足ながら、我々は構成的な分泌におけるVAMP-8の役割について研究を継続している(4)。

## 文献

1. Wang CC, Ng CP, Lu L, Atlashkin V, Zhang W, Seet LF, Hong W. A role of VAMP8/endobrevin in regulated exocytosis of pancreatic acinar cells. *Dev Cell*. 2004; 7(3): 359-371.
2. Wang CC, Shi H, Guo K, Ng CP, Li J, Gan BQ, Chien Liew H, Leinonen J, Rajaniemi H, Zhou ZH, Zeng Q, Hong W. VAMP8/endobrevin as a general vesicular SNARE for regulated exocytosis of the exocrine system. *Mol Biol Cell*. 2007; 18(3): 1056-1063.
3. Weng N, Thomas DD, Groblewski GE. Pancreatic acinar cells express vesicle-associated membrane protein 2- and 8- specific populations of zymogen granules with distinct and overlapping roles in secretion. *J Biol Chem*. 2007; 282(13): 9635-9645.
4. Oishi Y, Arakawa T, Tanimura A, Itakura M, Takahashi M, Tajima Y, Mizoguchi I, Takuma T. Role of VAMP-2, VAMP-7, and VAMP-8 in constitutive exocytosis from HSY cells. *Histochem Cell Biol*. 2006; 125(3): 273-281.

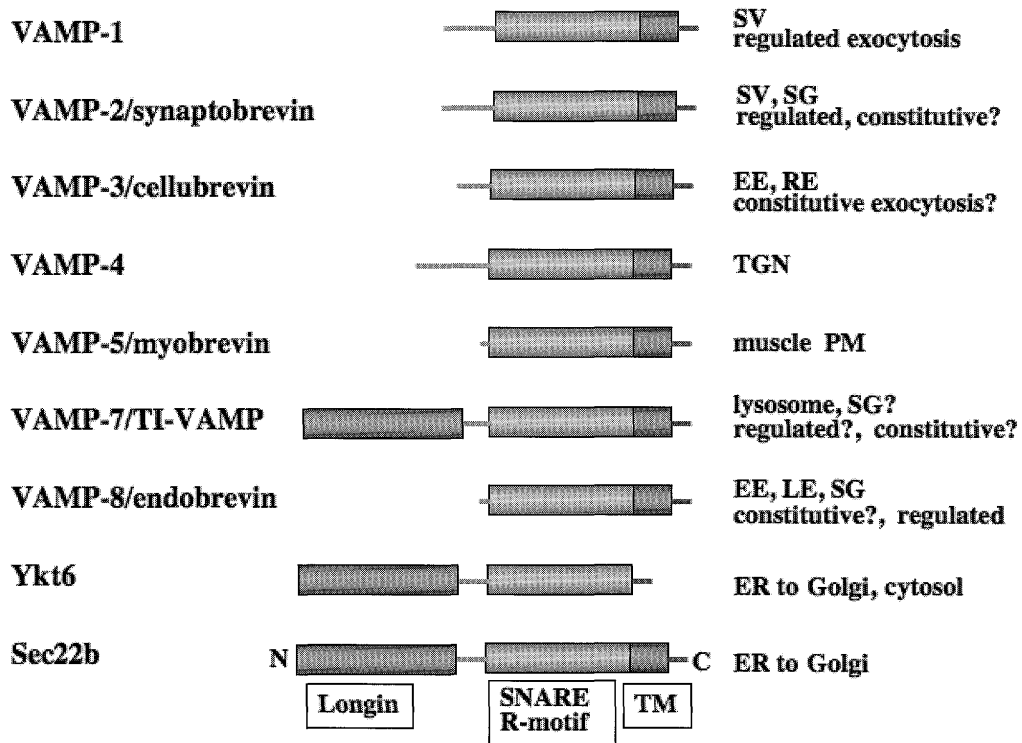


図1. VAMPファミリータンパク質の構造、局在と機能. VAMPファミリーには9種類のタンパク質が知られ、小胞体 (ER) から細胞膜 (PM) まで、多段階の膜融合に関与していると考えられている. 今のところVAMP-6と命名されたものは存在しない. regulated, 調節性分泌; constitutive, 構成的分泌; Longin, Longinドメイン; TM, 膜貫通ドメイン; SV, シナプス小胞; SG, 分泌顆粒; EE, 初期エンドソーム; RE, リサイクリングエンドソーム; LE, 後期エンドソーム; TGN, トランスゴルジネットワーク.