

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 山下 篤行

本研究は膵β細胞の脂肪毒性におけるグルコース応答性インスリン分泌障害のメカニズムを理解するため、インスリン分泌細胞株である INS-1 において、SREBP-1c を過剰発現させて中性脂肪蓄積、UCP-2 および AMP kinase の役割の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. アデノウイルスの感染によって SREBP-1c を過剰発現させた細胞では、脂肪酸合成に関わる ACL, ACC, FAS, ACS などの遺伝子の発現が増加していることが示された。また細胞内のトリグリセライド含量も SREBP-1c を組込んだアデノウイルスの感染量に依存して増加していることが示された。さらに、グルコース応答性インスリン分泌も SREBP-1c 過剰発現細胞でアデノウイルスの感染量に依存して低下していることが示された。

2. SREBP-1c の過剰発現によって uncoupling protein-2 (UCP-2) 遺伝子の発現量が 2 倍に増加することが示された。

3. UCP-2 に対する small interfering RNA (siRNA) の導入により SREBP-1c 過剰発現細胞で UCP-2 遺伝子の発現が抑制されることが示された。このとき、細胞内 ATP/ADP 比も増加し、グルコース応答性インスリン分泌も部分的に回復することが示された。しかしながら、細胞内の TG 含量には変化が認められなかった。

4. AMP kinase のアゴニストである 5-amino-4-imidazolecarboxamide riboside (AICAR) の添

加により、SREBP-1c 過剰発現細胞の脂肪酸の酸化が増加することが示された。また、AICAR の添加によって、SREBP-1c 過剰発現細胞における細胞内の TG 含量が減少することが示された。さらに、AICAR の添加によって、SREBP-1c 過剰発現細胞におけるグルコース応答性インスリン分泌が部分的に回復することも示された。このとき、SREBP-1c 過剰発現細胞での AMP kinase のリン酸化および ACC のリン酸化が増加していることが示された。また AICAR の添加によって UCP-2 の発現には影響が見られず、細胞内 ATP/ADP 比も変化は認められなかった。

以上、本論文はインスリン分泌細胞株である INS-1 において、SREBP-1c の過剰発現が中性脂肪含量増加、UCP-2 遺伝子発現亢進を介したグルコース依存性インスリン分泌抑制を惹起すること、また AMP kinase の活性化が中性脂肪含量の低下やインスリン分泌回復をもたらすことなどが示されている。脂肪毒性における UCP-2 や AMP kinase の役割はこれまでにあまり知られておらず、本研究の成果は脂肪毒性のメカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。