

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 江口 航生

本研究は現在世界的に急激に増加している2型糖尿病の発症における、膵β細胞の機能低下において、その大きな原因の一つと考えられている遊離脂肪酸の果たす役割について、小胞体ストレスを介した分子生物学的メカニズムを解析し、さらに小胞体ストレスをターゲットとした膵β細胞の機能低下に対する治療の可能性について検討したものである。さらに、転写因子 **KLF5** のヘテロノックアウトマウスが長期の高脂肪食下においても膵β細胞の組織学的変化が抑制されている事に着目し、**KLF5** の小胞体ストレスの下流転写因子としての機能について解析し、下記の結果を得ている。

1. 飽和脂肪酸であるパルミチン酸ストレスは単離膵島のインスリン mRNA の減少と、グルコース応答性インスリン分泌を減少させるが、n-3 多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸を追加するとこれらの膵β細胞の機能低下は減弱した。この時、単離膵島の小胞体ストレスのマーカーを見ると、パルミチン酸により誘導された小胞体ストレスが、エイコサペンタエン酸 (EPA) により減弱されていた。
2. このことから、マウスβ細胞株 MIN6 に対するパルミチン酸ストレス時に、小胞体ストレスを抑制する物質、4-フェニルブチリクアシッド(4-PBA)、またはタウルソデオキシコリクアシッド (TUDCA) を前投与することにより小胞体ストレスを抑制すると、膵β細胞の機能低下は減弱しており、パルミチン酸による膵β細胞の機能低下は小胞体ストレスを介することが示された。
3. 小胞体ストレスが膵β細胞の機能低下を起こすメカニズムを解析するため、パルミチン酸ストレス時、およびこれに加えて EPA、4-PBA、または TUDCA を投与した時のインスリンシグナルを解析したところ、パルミチン酸によりインスリンシグナルが抑制され、この抑制は EPA、4-PBA、または TUDCA により小胞体ストレスを減弱させると回復していることが認められ、小胞体ストレスはインスリンシグナルの抑制を介して膵β細胞の機能低下を引き起こしていることが示唆された。
4. 転写因子 **KLF5** のヘテロノックアウトマウスでは長期の高脂肪食下においても膵β細胞の組織学的変化が抑制されているが、パルミチン酸ストレスは、小胞体ストレスの誘導と共に、**KLF5** の発現も増強する所見を認めた。このことから、MIN6 において小胞体ストレスと **KLF5** の関係を調べたところ、**KLF5** の発現は小胞体ストレス誘導剤により誘導され、パルミチン酸ストレス時に 4-PBA または TUDCA により小胞体ストレスを減弱させると抑制されることから、**KLF5** は小胞体ストレスを介して誘導されることを示した。
5. **KLF5** ヘテロノックアウトマウスの単離膵島ではインスリン mRNA が野生型に比

以上、本論文は 2 型糖尿病発症において重要な因子であると考えられる、遊離脂肪酸による膵 β 細胞の障害のメカニズムの解明と、そのメカニズムをターゲットとした治療法の検討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。