

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 金子和真

本研究は2型糖尿病の病態におけるインスリンシグナル及び膵β細胞のClass IA PI3キナーゼの役割を明らかにするため、肥満・糖尿病モデルマウスである*db/db*マウス、および膵β細胞特異的Class IA PI3キナーゼ欠損マウスを用いて解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 肥満糖尿病モデルマウスの*db/db*マウスより膵島を単離し、その遺伝子発現を検討した。*db/db*マウスでは加齢に伴い膵β細胞量が減少し、インスリン分泌が低下することが知られているが、膵島におけるインスリンシグナル伝達分子の遺伝子発現も加齢に伴い減少しており、*db/db*マウスにおける膵β細胞量の制御にインスリンシグナルが関与しうることが示された。
2. 膵β細胞特異的Class IA PI3キナーゼ欠損マウスを作成し、このマウスは正常に発育し、インスリン感受性には差を認めないもののグルコース応答性インスリン分泌障害のために耐糖能障害を呈することを示した。
3. 膵β細胞特異的Class IA PI3キナーゼ欠損マウスのグルコース応答性インスリン分泌障害のメカニズムについて検討を行い、このマウスではGap junctionを介した膵β細胞の同期及びSNAREタンパクを介したインスリン顆粒の開口放出機構に障害があることを示した。
4. Gap junctionを構成するConnexin36、およびSNAREタンパクの発現は、実際にPI3キナーゼ/Aktシグナルによって制御されていることを示し、これらの遺伝子の発現を回復させることでグルコース応答性インスリン分泌も回復することを示した。

5. *db/db*マウスの膵β細胞においても、膵β細胞同士の同期障害が認められること、加齢に伴いSNAREタンパクの発現の低下が認められることを示し、2型糖尿病の病態形成においてもこれらの障害が関与していることを示した。

以上、本論文は2型糖尿病の病態においても膵β細胞のインスリンシグナルが重要な役割を担っていること、および膵β細胞におけるClass IA PI3キナーゼが、膵β細胞同士の同期機構や開口放出機構を介して膵β細胞の機能を制御していることを明らかにした。本研究は、今後膵β細胞におけるインスリンシグナル、特にClass IA PI3キナーゼを標的分子とした2型糖尿病の発症予防・治療薬の開発にも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。