

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 野田 光彦

本研究は、核酸合成阻害薬であり、染色体外の DNA においてとくに強くこの作用が発揮される（動物種由来の真核細胞ではミトコンドリア DNA においてこの作用が強く現れる）ethidium bromide(以下 EtBr)をマウス由来の膵β細胞株であるβHC9細胞に比較的低濃度で作用させて、ミトコンドリア DNA の転写を抑制することにより招来されるグルコース応答性インスリン分泌の抑制機構を、とくに細胞内代謝の観点から解明したものであり、下記の結果を得ている。

1. 電子伝達系の転写の抑制により NADH 濃度と ATP 産生の低下が認められた。
2. NADH の蓄積により TCA 回路の代謝回転の減弱とこれによる CO₂ の産生低下（グルコース酸化の低下）が観察された。
3. 一方、乳酸の産生亢進にみられるように、嫌気性代謝は増強していた。

本論文で呈示した系は、ミトコンドリア DNA の変異によってミトコンドリアの transfer RNA や電子伝達系のコンポーネントが障害されているミトコンドリア糖尿病の膵島のよい病態モデルであると考えられる。さらに、この研究は電子伝達系と TCA 回路の代謝の変化の関係を示したはじめてのものであり、これは非常に微弱なβHC9細胞の NADH 自家蛍光を2光子励起レーザー顕微鏡によって測定することによってはじめて可能となった。EtBr 処理を行ったインスリン分泌細胞株によるこの系は、インスリン分泌におけるミトコンドリア機能の生理的重要性への洞察を与えるのみならず、例えば日本においては数万人が罹患している可能性のあるミトコンドリア糖尿病のよい病態モデルとしても機能しうるであろう。

以上、本論文はグルコース応答性インスリン分泌機構とミトコンドリア機能との関係を、とくに細胞内代謝の観点から解明したものであり、今後のインスリン分泌研究および糖尿病研究に重要な貢献をなすものであり、学位の授与に値する。