HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	短期高脂肪食負荷はグルコキナーゼおよびIRS-2非依存的経路を介して膵β細胞増殖を誘導する［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	北尾, 直之
Description	配架番号：2375
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12996号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70272
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Naoyuki_Kitao_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　氏名　北尾　直之

審査担当者	主査	教授　山　下　啓　子
	副査	教授　坂　本　直　哉
	副査	教授　武　冨　紹　信
	副査	教授　本　間　明　宏

学位論文題名

短期高脂肪食負荷はグルコキナーゼおよびIRS-2非依存的経路を介して膵β細胞増殖を誘導する
(Glucokinase- and insulin receptor substrate-2 independent pathway was involved in pancreatic beta cell replication induced by short-term high-fat feeding in mice)

申請者らは、2型糖尿病患者でみられる膵β細胞の減少に対する新たな治療戦略として、膵β細胞を増殖させるメカニズムについての研究を行った。まず、短期の高脂肪食で誘導される膵β細胞増殖とその機序について、グルコキナーゼとIRS-2の役割についてグルコキナーゼヘテロ欠損マウス、IRS-2欠損マウスを用いて検討した。その結果、インスリン抵抗性を生じない短期間の高脂肪食負荷でも膵β細胞の増殖が誘導されること、また増殖機序はグルコキナーゼおよびIRS-2非依存的であることを見出した。短期高脂肪食負荷で誘導される膵β細胞増殖のメカニズムとしてFoxm1を介する経路が関与していることを見出した。さらに、2型糖尿病患者を対象とした臨床研究を行い、ビルダグリプチンとメトホルミン併用療法の動脈硬化抑制効果の可能性について示した。

審査にあたり、まず副査の坂本教授から、長期高脂肪食負荷と短期高脂肪食負荷のそれぞれの意味と違いについて質問があった。申請者は長期高脂肪食負荷の場合は、代償性に膵β細胞の肥大がおきることを説明した。また、短期高脂肪食負荷の場合は、慢性炎症等の影響を受ける前の状態を評価しているため、膵β細胞の増殖メカニズムの解明において、より直接的な機序を解明できる可能性があると回答した。次いで、長期高脂肪食負荷と短期高脂肪食負荷におけるラ氏島の細胞環境の違いについて質問があった。申請者は短期高脂肪食負荷の場合はコントロールに比べて膵β細胞の増殖能は亢進したが、細胞のサイズや細胞数においては差を認めなかったと回答した。

続いて副査の武冨教授から、長期高脂肪食負荷と短期高脂肪食負荷の臨床的意義について質問があった。申請者は2型糖尿病では膵β細胞が減少するが、そのメカニズムが解明され

ていないことを挙げ、高脂肪食負荷により生ずる膵 β 細胞の増殖メカニズムを解明することにより、2 型糖尿病の発症メカニズムの解明に繋がる可能性がある、と回答した。次いで、短期高脂肪食群と普通食群のマウスの膵島の遺伝子発現についてのマイクロアレイ解析について、クラスタリング解析で発現に差がある 14 遺伝子の中に Foxm1 遺伝子が含まれていないことについて質問があった。申請者は、Foxm1 遺伝子発現はクラスタリング解析では発現に差のある遺伝子として挙がってこなかったが、real-time PCR による mRNA 発現解析では短期高脂肪食群において普通食群に比べて Foxm1 発現が有意に増加していたと回答した。また mTOR 阻害薬（ラパマイシン）を投与したときの Foxm1 遺伝子発現について質問があったが、申請者はその点については今回検討していないため今後の検討課題であると回答した。

続いて副査の本間教授より、本研究成果を臨床にどのように発展させていくのかについて質問があった。申請者は、膵 β 細胞の増殖メカニズムにおける Foxm1 遺伝子の関与についてさらに検討を加え、糖尿病の発症メカニズムの解明や新規治療法の開発に繋げていきたいと回答した。

最後に主査の山下教授からは、今回見出した Foxm1 および mTOR 経路の遺伝子発現について蛋白発現の検討は行わなかったかどうか、また、ラパマイシン投与時の遺伝子発現についても mRNA、蛋白発現を検討した方がよいのではないかとの指摘があった。さらにラパマイシンと、糖尿病の治療薬であるメトホルミンの違いについて質問があった。申請者は、ラパマイシンは mTOR 阻害薬であること、メトホルミンも mTOR 経路に作用するがメカニズムがラパマイシンとは異なることについて説明した。

本研究は 2 型糖尿病の発症予防や進展抑制に繋がる新たな治療戦略に寄与することが期待される。

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。