



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	高炭水化物誘導性膵 β 細胞量増加におけるグルコキナーゼの役割 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	土田, 和久
Description	配架番号 : 2615
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14516号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81548
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuhisa_Tsuchida_review.pdf, 審査の要旨



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 土 田 和 久

主査 教 授 伊 藤 陽 一
審査担当者 副査 准教授 高 畑 雅 彦
副査 准教授 工 藤 正 尊

学 位 論 文 題 名

高炭水化物誘導性膵 β 細胞量増加におけるグルコキナーゼの役割
(The role of glucokinase in high-starch diet-induced beta-cell mass expression)

長期高脂肪食負荷による膵 β 細胞増殖において、膵 β 細胞の解糖系の律速段階であるグルコキナーゼが重要な役割を果たしていることは既知である。一方で、高炭水化物食負荷によっても膵 β 細胞増殖が生じるが、その際のグルコキナーゼの役割は明らかではない。そこで本研究では、高炭水化物食負荷下におけるグルコキナーゼの役割の解明を目的とした。膵 β 細胞特異的グルコキナーゼヘテロ欠損マウス (Gck+/-) および野生型マウス (Gck+/+) をそれぞれ普通食 (Normal Chow; NC) 群と高炭水化物食 (high-starch diet; HSTD) 群に群別された。飼育 14 週目にインスリン負荷試験によるインスリン抵抗性の評価および経口ブドウ糖負荷試験による耐糖能および同時採血によるグルコース応答性インスリン分泌能の評価が行われた。飼育 15 週目に屠殺され、免疫組織学的手法により評価された膵組織面積に対する膵 β 細胞面積の比と膵重量から膵 β 細胞量が定量された。さらに、インスリン染色陽性細胞中の Ki67 陽性細胞率、BrdU 陽性細胞率により、膵 β 細胞の増殖能が評価された。また、膵島の遺伝子発現について、リアルタイム PCR 法、DNA マイクロアレイ法によって評価された。その結果、Gck+/- および Gck+/+ とともに、体重の増加率は、HSTD 群が NC 群と比較して大きかった。インスリン感受性および耐糖能については、餌による差は見られなかった。インスリン負荷後 15 分の血清インスリン値は、Gck+/+HSTD 群が Gck+/+NC 群で高値だったが、Gck+/- ではその傾向は見られなかった。膵 β 細胞量についても血清インスリン値と同様の結果であった。膵 β 細胞量については、群間差は見られなかった。リアルタイム PCR 法によって検討された Irs2 と Ki67 の発現量についても群間差は見られなかった。DNA マイクロアレイ法によってスクリーニングした結果、Gck+/+HSTD 群が他の 3 群と差が認められた遺伝子が 8 つ抽出された。Gck+/+ では、HSTD 長期摂取によって、グルコース応答性インスリン分泌と膵 β 細胞量の増加が認められたが、Gck+/- ではその傾向は認められなかったため、長期 HSTD 摂取とグルコキナーゼとの関連性が示された。

審査にあたり副査の高畑准教授より、本研究では HSTD 摂取の長期の影響を見ているが、短期の影響がどうであったかという質問があった。申請者は、短期の影響については検討しておらず、膵 β 細胞の増殖因子は、長期の時点ですでに出終わっている可能性も考えられるため、今後の検討課題であると回答した。また、高炭水化物食のグルコキナーゼ活性への影響を見るのであれば、

グルコキナーゼ活性を測定した方が良いのではないかという質問に対しては、今回は測定していないため、検討課題としたいと回答した。次に、副査の工藤准教授より Gck+/-HSTD 群におけるグルコキナーゼ活性については、明らかではないようなので、グルコキナーゼ活性化薬を用いるなど追加実験が必要ではないかとの質問があった。申請者は、確かに本研究では検討されていないため、セルライン等を用いて検討したいとの回答があった。最後に、主査の伊藤教授より、HSTD の組成を見ると、NC と比較して、たんぱく質の現象が見られるが、本研究の結果の解釈に影響しないかとの質問があった。申請者は、たんぱく質のグルコキナーゼへの影響については、特に知られておらず、本研究の結果の解釈には問題ないと思われるとの回答があった。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。