



Title	グルコキナーゼヘテロ欠損が長期高脂肪高スクロース食負荷マウスにおける膵 β 細胞量・機能に与える影響 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	重沢, 郁美
Description	配架番号 : 2906
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16414号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95406
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SHIGESAWA_Ikumi_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 重 沢 郁 美

学 位 論 文 題 名

グルコキナーゼヘテロ欠損が長期高脂肪高スクロース食負荷マウスにおける
膵β細胞量・機能に与える影響
(Effects of glucokinase haploinsufficiency on the pancreatic β-cell mass and function
in long-term high-fat, high-sucrose diet-fed mice)

【背景と目的】現代社会の人類に最も多くみられる疾患の一つが2型糖尿病である。その病態生理は複雑であるが、膵β細胞量・機能の低下がその中心にあるとされている。我々は以前、*db/db* マウスにおいて、グルコキナーゼ (glucokinase: *Gck*) の抑制は膵β細胞量・機能を維持し、耐糖能を改善させることを示した。本研究では、高脂肪高スクロース食 (high-fat, high-sucrose: HFHS) 負荷による食餌誘導性肥満・糖尿病モデルマウスにおいて、グルコキナーゼの抑制が膵β細胞機能・量に与える影響を検討することを目的とした。

【対象と方法】グルコキナーゼヘテロ欠損マウス (*Gck*^{+/-}) 雄4週齢および対照として野生型マウス (*Gck*^{+/+}) 雄4週齢をそれぞれ普通食 (normal chow: NC) 飼育群 (NC 群) と、高脂肪高スクロース食投与群 (HFHS 群) に群別し、それぞれ16、40、60週齢まで飼育した。体重・随時血糖、耐糖能、グルコース応答性インスリン分泌 (glucose-stimulated insulin secretion: GSIS)、膵β細胞量について経時的に比較検討した。さらに、40週齢のマウスから膵島を単離し、膵島の遺伝子発現についてDNAマイクロアレイ法及びリアルタイムPCR法にて比較検討した。

【結果】野生型マウス、*Gck*^{+/-}マウスともに、12週齢以降の体重はNC群に比べHFHS群で有意に増加した。遺伝学的背景から*Gck*^{+/-}NC群の随時血糖は*Gck*^{+/+}NC群に比べ高値であった。*Gck*^{+/-}HFHS群は、膵β細胞量およびGSISの明らかな増大を認め、60週齢までの観察期間中、耐糖能の悪化を認めなかった。*Gck*^{+/-}HFHS群は、*Gck*^{+/+}HFHS群に比べ膵β細胞量(40週齢: 4.1 ± 0.5 mg vs 7.0 ± 1.2 mg, *P* < 0.01) やGSISの代償性増大が少なく、16週齢から40週齢にかけて耐糖能が悪化した。しかし、40週齢から60週齢にかけて*Gck*^{+/-}HFHS群の膵β細胞量(60週齢: 5.5 ± 1.5 mg) およびGSISは減少せず、むしろ増加傾向にあり、耐糖能の進行性の悪化は認めなかった。DNAマイクロアレイ法による膵島の遺伝子発現の解析では、20,206遺伝子のうち356遺伝子の発現にratio > 1.5もしくはratio < 0.67、および*p* < 0.05の有意な差を認め、*Gck*^{+/-}HFHS群に比べ*Gck*^{+/+}HFHS群にて、128遺伝子の発現が上昇し、228遺伝子の発現が低下した。発現低下遺伝子の上位に、*Spp1*、*Fos*、*Aldh1a3*、*Nupr1*などの膵β細胞のストレスにより発現が上昇することが報告されている遺伝子が含まれた。発現上昇および発現低下遺伝子についてパスウェイ解析を行い、Novel Jun-Dmp1パスウェイおよびTGF-βパスウェイを含む6つのパスウェイで有意な変動が確認された。リアルタイムPCR法による膵島の遺伝子発現の評価では、膵β細胞機能関連転写因子である*Mafa*、*Nkx6.1*、*Pdx1*の発現は、野生型マウス、*Gck*^{+/-}マウスの両マウスとも、HFHS群においてNC群と比べ低下はなかった。*Aldh1a3*の発現は、*Gck*^{+/-}HFHS群は*Gck*^{+/+}NC群に比べて上昇した一方で、*Gck*^{+/-}HFHS群は*Gck*^{+/+}NC群と比べ上昇を認めなかった。また、*Gck*^{+/-}HFHS群における発現は、*Gck*^{+/-}HFHS群に比べても上昇しており、マイクロアレイ解析の結果と一致した。

【考察】 HFHS 食負荷において、*Gck*^{+/-}マウスは野生型マウスに比べて膵β細胞量やインスリン分泌の増大の表現型の出現が緩徐であることから耐糖能が悪化したが、長期的には進行性の悪化は来さず、糖尿病の非代償期でみられる病態とは異なるものであった。膵島における *Aldh1a3* の発現は様々な糖尿病モデルで上昇し、膵β細胞の機能障害と関連するとされる。HFHS 食を摂餌した野生型マウスは膵β細胞量とインスリン分泌が著明に増大したが、膵島における *Aldh1a3* の発現上昇は、代謝ストレスの増大と膵β細胞機能を抑制する方向の状態も同時に存在することを示唆した。一方、HFHS 食を摂餌した *Gck*^{+/-}マウスは *Aldh1a3* の発現上昇を認めず、*Gck*^{+/-}マウスにおいては膵β細胞への糖負荷が増大しても、グルコキナーゼ以降の代謝シグナルが抑制されるために代謝ストレスが増大せず、膵β細胞量・機能の低下を防がれたと考えられた。マイクロアレイ解析のパスウェイ解析における Novel Jun-Dmp1 パスウェイおよび TGF-β パスウェイの有意な変動や、マイクロアレイ解析およびリアルタイム PCR 法での *Gck*^{+/-}マウスにおける *Nupr1* の発現低下はこの考えを支持した。本研究は、*db/db* マウスと同様に、HFHS 食による食餌誘導性肥満・糖尿病モデルマウスにおいても、グルコキナーゼヘテロ欠損は膵β細胞量・機能の進行性の低下を防ぐことを示した。ただし、*db/db* マウスでは膵島における *Mafa*、*Nkx6.1*、*Pdx1* の発現が *Gck*^{+/-}*db/db* マウスに比べて低下したが、本研究においては野生型マウス、*Gck*^{+/-}マウスともに HFHS 負荷によるこれらの遺伝子の発現低下は認めず、HFHS 食の長期負荷による膵β細胞への糖負荷は *db/db* マウスのそれよりもはるかに低かった。野生型マウスで耐糖能が低下する別の食餌誘導性肥満・糖尿病モデルの確立により、グルコキナーゼの抑制による膵β細胞に対する保護効果をより明確に示すことが期待された。

【結論】 高脂肪高スクロース食負荷による食餌誘導性肥満・糖尿病モデルマウスにおいて、グルコキナーゼの抑制は膵β細胞量・機能および耐糖能の進行性の低下を抑制した。本研究により得られた知見は、今後グルコキナーゼの抑制に着目した創薬などを通じ、2型糖尿病の臨床医療へ還元されることが期待される。