



Title	膵β細胞におけるPFKFB3依存的代謝適応機構
Author(s)	千葉, 幸輝
Description	配架番号 : 2997
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16904号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16904
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99749
Type	doctoral thesis
File Information	CHIBA_Koki_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 千葉 幸輝

主査 教授 坂本 直哉
審査担当者 副査 准教授 村上 学
副査 教授 的場 光太郎

学 位 論 文 題 名

膵 β 細胞における PFKFB3 依存的代謝適応機構

(Metabolic adaptation to acute metabolic stress via PFKFB3 upregulation in rodent beta cells)

本研究は、糖尿病初期の代謝負荷において膵 β 細胞が自律的に解糖系を強化することで機能維持を図ろうとする新たな代謝適応モデルを提唱するものである。PFKFB3 を介したこの応答は、慢性期の病態とは異なる「急性代謝ストレス」に対する柔軟かつ適応的な代謝応答であり、病態進行の早期段階において膵 β 細胞が生存と機能を一時的に補償する手段として機能している可能性がある。膵 β 細胞における本因子の役割を明らかにした本研究は、細胞内代謝リモデリングの分子基盤に新たな視座を提供するものであり、今後、PFKFB3 を標的とした時期特異的な介入法の開発が、糖尿病治療の個別化戦略に寄与する可能性がある。

審査にあたり、まず副査の村上准教授から先行研究との比較、本研究の位置づけ、将来の研究への貢献についての質問があり、申請者は糖尿病病態下での PFKFB3 発現亢進は以前から知られていたが、それが糖尿病病態の原因か結果か、代償的メリットがあるかは不明であったと説明し、本研究が時間軸で PFKFB3 の役割を再定義し、急性期の代償的役割と動的な適応反応であることを明らかにしたと回答した。また、今後は遺伝子過剰発現などの遺伝学的介入などを通して研究を進め、新たな糖尿病治療への架け橋となる可能性を示した。また村上准教授から急性期・慢性期の具体的な定義について質問があり、申請者は急性期・慢性期の厳密な定義には議論があることは認めつつ、本研究においては細胞実験では 48 時間、動物実験では 4 週間の曝露期間を急性期と定義したと回答した。

副査の的場教授からは血液検査による PFKFB3 の測定可能性やその意義に関して質問があり、申請者は血液検査では PFKFB3 が膵病態を直接反映しておらず、膵組織での評価が現実的であると回答した。また副査の的場教授から本研究と異なる期間の曝露期間を設定した細胞実験や動物実験の既報があるかと質問があり、申請者はいずれの既報も存在すると回答した。加えて、副査の的場教授から動物実験における介入実験で糖尿病治療薬のなかで SGLT2 阻害薬を選択した理由に関して質問があり、申請者は肥満糖尿病病態を改善させるという観点で耐糖能異常のみならず体重減少効果を有する SGLT2 阻害薬を選択したと回答した。

主査の坂本教授から糖尿病病態において PFKFB3 は機能的に働いているのかマーカーとし

て動いているだけなのかという質問があり、申請者は PFKFB3 は機能的に働いていると考えていると回答した。また主査の坂本教授から急性期において PFKFB3 の発現亢進はインスリン分泌を増加させているのか低下させているのかに関して質問があり、申請者は急性期において PFKFB3 の発現亢進は TCA 回路による効率的な ATP 産生には及ばないが非効率的ながらも解糖系での ATP 産生に寄与することによってインスリン分泌を増加させている可能性があるという回答した。主査の坂本教授から HIF1 α の発現がそれほど変化していなかった理由に関して質問があり、申請者は PFKFB3 の発現は HIF1 α に大きく影響されるものの、HIF1 α だけが PFKFB3 の発現を亢進させているわけではなく、AMPK 経路や細胞増殖に関わる E2F1 などの他の因子によっても発現が亢進し得るため、急性期においては必ずしも HIF1 α の発現は PFKFB3 発現亢進を反映していない可能性があるという回答した。主査の坂本教授から糖尿病治療において PFKFB3 を増強すべきか抑制すべきかと質問があり、申請者は PFKFB3 の発現亢進は急性期においては代償的に働いているためその発現亢進を支持し、慢性期においては機能不全の膵 β 細胞の生存を助長させる可能性があるため、抑制的に介入することで健康な膵 β 細胞へのリプレースメントが促進される可能性があるという回答した。

最後に副査の村上准教授から既報において急性期よりも慢性期の研究が多い理由に関して質問があり、申請者は糖尿病が慢性疾患であるため、多くの研究が長期的な影響に焦点を当てている可能性があること、また、短期間の研究では有意な変化が出にくい場合があるため、ある程度の期間を設けてデータを取得する傾向があるかもしれないと推察した。

この論文は、膨大な実験データを元に膵 β 細胞における PFKFB3 の役割を時間軸で再定義した点が高く評価され、今後は急性期と慢性期の期間設定の根拠と転換点の明確な定義づけに加え、ヒトへの応用を見据えた時間軸依存型の新たな治療設計の理論的基盤の構築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)の学位を受け取るのに十分な資格を有する者と判定した。