

氏名（本籍）	唐 鎬（中国）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 7150 号
学位授与年月	平成26年10月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Ablation of <i>Elovl6</i> protects pancreatic islets from high-fat diet-induced impairment of insulin secretion. (<i>Elovl6</i> の欠損は膵臓ランゲルハンス氏島における高脂肪食誘導性インスリン分泌の障害を保護する)
主査	筑波大学教授 医学博士 高橋 智
副査	筑波大学准教授 医学博士 鴨田 知博
副査	筑波大学講師 博士（医学） 森戸 直記
副査	筑波大学助教 博士（医学） 西村 健

論文の内容の要旨

（目的）

肥満はヒトにおいて最大の糖尿病発症の危険因子であり、肥満により末梢組織のインスリン抵抗性が高まるとともに、膵臓 β 細胞からのインスリン過剰分泌を誘導し、最終的には β 細胞の機能不全を誘導することが知られている。一方、*Elovl6* は細胞ミクロソーム画分に存在する酵素で、一価不飽和脂肪酸の炭素数を伸長する機能を有していることが報告されている。著者らの研究グループは、*Elovl6* 欠損マウスでは、高脂肪食により肥満や脂肪肝は誘導されるが、肝臓のインスリン抵抗性の増悪は抑制されることを報告し、脂肪の量ではなく質が、生活習慣病の発症に重要であることを明らかにしている。一方で、膵臓 β 細胞における *Elovl6* の機能は明らかにされていなかった。そこで本論文では、*Elovl6* 欠損が高脂肪食により誘導される膵臓 β 細胞の機能不全に対する影響を解析することを目的とした。

（対象と方法）

著者は、マウス膵臓 β 細胞由来細胞株である MIN6 細胞およびマウス肝癌細胞株である hepa1c1c7 細胞を用いて、*Elovl6* の mRNA の発現を解析した。また、野生型および *Elovl6* 欠損マウスに通常食または高脂肪食を 12 週間与え、その病態を解析した。病態解析では、膵臓 β 細胞の免疫組織学的な解析と、インスリン分泌能、ATP/ADP 比、インスリン含有量、トリグリセリド量を測定した。また、単離ラ氏島の脂肪酸の種類を定量解析した。さらに単離ラ氏島での遺伝子発現の変化を RT-PCR 法により解

析した。

(結果)

Elovl6 mRNA は MIN6 細胞、hepa1c1c7 細胞と同様にマウス単離ラ氏島でも検出された。単離ラ氏島での Elovl6 mRNA の発現は、Elovl6 の機能が明らかとなっている脳、肝臓、白色脂肪組織などと同程度であった。通常食摂取状態では野生型マウスおよび Elvol6 欠損マウスのラ氏島には組織学的な変化は認められなかったが、高脂肪食摂取マウスでは、野生型マウスではラ氏島の代償性の肥大が認められたのに対し、Elvol6 欠損マウスでは肥大が抑制されていた。インスリン分泌能は、Elvol6 欠損マウスでは野生型マウスと比較して、有為に高く保たれていた。また、ATP/ADP 比も Elvol6 欠損マウスで有為に高かった。飽和脂肪酸組成解析では、高脂肪食摂取の Elvol6 欠損マウスでは、野生型マウスと比較して C18:0 (ステアリン酸) が減少し、C18:1-9 (オレイン酸) が有為に増加すると共に、C18:0/C18:1 比が野生型と比べて有為に減少し、Elovl6 欠損の表現型が再現されていた。単離ラ氏島を用いた遺伝子発現解析では、Elvol6 欠損マウスでは野生型マウスと比較して、脂肪代謝に係わる SREBP-1c、UCP2 の発現が抑制されていた。細胞機能のいじおよび増殖に関与する Pdx-1、MafA、IRS-2 および Glut-2 の発現については通常食摂取時および高脂肪食摂取時で、両者に明らかな差は認められなかった。一方、細胞のストレス関連因子である ATF-3 の発現は、高脂肪食摂取時に野生型マウスで発現が著明に上昇していたが、Elvol6 欠損マウスではその発現上昇が抑制されていた。

(考察)

本研究より、Elovl6 は膵臓 β 細胞に発現し、細胞内の C18:0/C18:1 比を低下させることによって、最終的に細胞のストレス関連タンパク質である ATF-3 の発現上昇を抑制し、 β 細胞の高脂肪食摂取時におけるアポトーシスを抑制することにより、インスリン分泌能が保たれると予想される。細胞内の C18:0/C18:1 比がどのようなメカニズムで ATF-3 の発現を抑制するかは、今後の解析が必要であるが、膵臓 β 細胞における Elovl6 の機能を抑制することが 2 型糖尿病の治療標的となる可能性があると考えられた。

審査の結果の要旨

(批評)

本論文において Elovl6 欠損の膵臓 β 細胞における作用を明らかにしたことは、膵臓 β 細胞における脂質組成の意義および 2 型糖尿病に新たな治療戦略を検討する上で、大変意義深いと考えられる。

平成 26 年 7 月 28 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。