

| | | | |
|---------|---------------------------------|--------|------|
| 氏名(本籍) | いわさき ゆうこ (奈良県) | | |
| 学位の種類 | 博士(医学) | | |
| 学位記番号 | 博甲第5089号 | | |
| 学位授与年月日 | 平成21年3月25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 | 細胞内脂質代謝変動が膵β細胞インスリン分泌に与える影響について | | |
| 主査 | 筑波大学教授 | 獣医学博士 | 八神健一 |
| 副査 | 筑波大学准教授 | 博士(医学) | 渋谷和子 |
| 副査 | 筑波大学准教授 | 博士(医学) | 竹越一博 |
| 副査 | 筑波大学講師 | 博士(医学) | 鈴川和己 |

論文の内容の要旨

(目的)

糖尿病の発症にはインスリン抵抗性とインスリン分泌不全が重要な役割を担っているが、近年、脂質の蓄積による脂肪毒性 (lipotoxicity) の関与が示唆されている。そこで、膵β細胞の脂質代謝変動とインスリン分泌の関連を検討するため、脂肪酸合成とコレステロール合成に関わる転写因子 SREBP-1a を膵β細胞特異的に過剰発現させたトランスジェニックマウスを作製し、解析した。また、高コレステロール血症を呈する LDL 受容体欠損マウスを用い、コレステロール代謝が膵β細胞のインスリン分泌に及ぼす影響についても同様に検討した。

(対象と方法)

Rat insulin promoter の下流に活性型 human SREBP-1a を接合した construct を用い、膵β細胞特異的に SREBP-1a を発現するトランスジェニックマウス (TgRIP-SREBP-1a) を作製し、高発現ライン (LineH) 及び低発現ライン (LineL) と野生型マウスについて、体重、血清パラメータ、糖負荷試験、インスリン負荷試験、膵臓の組織学的検討を行った。また、単離ラ氏島のブドウ糖応答性インスリン分泌試験 (GSIS)、KCl 応答性インスリン分泌試験 (KSIS)、脂質合成やコレステロール排出に関わる遺伝子の発現解析、脂質含量の測定等を行った。また、LDL 受容体欠損マウスについても同様の解析を実施した。

(結果)

TgRIP-SREBP-1a および野生型対照群を比較したところ、血糖値、HbA1c は Line H で高値を示し、血中インスリン値は Line L、Line H で低下傾向を認めた。Line H では糖負荷試験でインスリンの初期分泌が低下し、血糖値も有意に上昇していた。Line H 及び Line L でラ氏島数やサイズの減少が認められ、膵臓の免疫組織学的検討では Line H でインスリン量の低下が認められた。また、単離ラ氏島のインスリン分泌能の低下、脂質含量の増加を認めた。TgRIP-SREBP-1a では SREBP-1a の標的遺伝子である脂肪酸およびコレステロール合成系酵素の発現上昇、ラ氏島の分化・発生・維持などに関わる遺伝子 (PDX-1, BETA2/NeuroD, IRS-2, Maf) の発現低下が認められた。高脂肪高シヨ糖食 (HFHS) 負荷により肥満、インスリン抵抗性をひきおこした Line H 及び野生型マウスの比較で、LineH ではラ氏島の代償性肥大の抑制、インスリン分泌能の低下、

ラ氏島の TG 含量の増加が認められた。

LDL 受容体欠損マウスでは血糖値やインスリン値の変化を認められず、ラ氏島の数や大きさにも変化は認められなかった。しかし、単離ラ氏島のインスリン分泌能の低下、SREBP-2 とコレステロール合成系遺伝子の発現上昇、コレステロール排出に関わる ABCA1 の発現低下、PDX-1, BETA2, ngn3, IRS-2, glucokinase (GK) の発現低下が認められた。HFHS を与えた LDLR 受容体欠損マウスは、野生型マウスと比較して体重増加が抑制され、インスリン値の低下傾向を認めた。糖負荷試験でもインスリン値は野生型と比較し低値を示した。また、ラ氏島の代償性肥大化がほとんど認められなかった。

(考察)

TgRIP-SREBP-1a では、 β 細胞量の低下とインスリン分泌機能の低下の両方の可能性が示唆された。また、 β 細胞の発生・分化・維持に関わる遺伝子の発現が低下しており、SREBP-1a の発現上昇が β 細胞の発生や分化過程を障害することが示唆された。また、ラ氏島で脂肪酸合成およびコレステロール合成に関わる遺伝子の発現上昇、脂質含量の増加が認められたことから、脂肪毒性による β 細胞のインスリン分泌障害が示唆された。さらに、TgRIP-SREBP-1a は HFHS 負荷による肥満でインスリン分泌低下型の耐糖能障害を呈し、ラ氏島の代償性肥大の抑制が認められ、SREBP-1a が β 細胞量の減少にも影響している可能性が考えられた。

LDLRKO マウスの解析では、ラ氏島の数の形態に変化はなく、インスリン分泌能の低下が認められた。また、SREBP-2 の発現の軽度上昇が認められたことから、LDLRKO マウスのラ氏島においてはコレステロール蓄積とは別に、転写因子である SREBP-2 の発現上昇自体が β 細胞のインスリン分泌機能に何らかの影響を及ぼしている可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、脂肪酸合成及びコレステロール合成に関わる転写因子 SREBP-1a を β 細胞で特異的に過剰発現するトランスジェニックマウスを作製し、細胞内での脂質代謝の変動が β 細胞の量やインスリン分泌機能を低下させ、糖尿病の発症を促進する可能性を示唆したものであり、糖尿病の発症に脂肪毒性の関与を示した価値ある論文である。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。