【281】

氏　名（本籍）	渡　邉　和　寿（福 島 県） わた　なべ　かず　ひさ
学 位 の 種 類	博　　士（医　　学）
学 位 記 番 号	博　甲　第　5095　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	**新規腸管特異的分泌タンパク質 CF266 の機能解析**

主　査	筑波大学教授	医学博士	川　上　　康
副　査	筑波大学准教授	医学博士	中　原　　朗
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	医学博士	寺　島　秀　夫

論 文 の 内 容 の 要 旨

（目的）

消化管は，栄養の消化・吸収などに関与すると共に，内分泌器官としてさまざまな消化管ホルモンを産生することから注目されており，消化管ホルモンはエネルギー代謝や摂食など生活習慣病との関連が示唆されている。近年，Ghrelin や glucagon-like peptide-1（GLP-1），glucose-dependent insulinotropic polypeptide（GIP）などがクローニングされ，これらのホルモンはインスリン分泌の誘導や肥満との関連が報告されている。消化管ホルモンの詳細な検討は，生活習慣病においてその成因の新しいメカニズムの解明および治療法の開発につながることが期待され，最近 GLP-1 のアナログや GLP-1/GIP の不活性酵素（DPP4）の阻害薬が糖尿病治療薬として米国では FAD の承認を受けており，今後の糖尿病治療を大きく変える可能性が注目されている。以上のことから，新規消化管特異的分泌タンパクおよび膜タンパクの単離，同定を目的として，消化管特異的な分泌タンパクおよび膜タンパクを Oligo-cap SST（Signal Sequence Trap）法を用いてマウス消化管より作成した cDNA ライブラリーより探索を行った。

（対象と方法）

signal sequence trap by retrovirus-mediated expression screening 法において cDNA 合成を Oligo Cap 法，PCR 法を組み合わせる改良を加えた Oligo-cap SST 法を用いて作製した，マウス消化管 cDNA ライブラリーから新規分泌タンパク質の単離，同定を行った。臓器特異性の検討をノーザンブロット法により行い，同定した臓器特異的発現遺伝子の機能解析を，行った。

（結果）

456 クローンをスクリーニングした結果，機能未知な cDNA は 42 個あり，そのうち臓器別の発現が腸管特異的であるクローン CF266 を得た。CF266 は，他とは相同性のない，機能未知な遺伝子で，特に十二指腸で高発現していた。CF266m RNA の発現は絶食，再摂食では変化が見られなかったが，高ショ糖食により増大した。CF266 を HEK293T 細胞に強制発現させた結果，その遺伝子産物が培養上清中に分泌されることが明らかになった。また，この培養上清を用いてマウス単離ラ氏島のグルコース応答性インスリン分泌

（GSIS）を確認したところ，低グルコース下，高グルコース下のいずれにおいてもインスリン分泌を増加させることが明らかになった。この結果は，活性体候補ペプチドでも同様の結果であった。さらに，組換えCF266発現アデノウイルスを用いて，STZ処理糖尿病マウスに過剰発現させると，血糖コントロール（ヘモグロビンAlc）の改善がみられ，また，膵臓ラ氏島の形態に影響を与えることが示唆された。

（考察）

新規消化管特異的分泌タンパク質遺伝子CF266を同定し，その遺伝子産物は，インスリン分泌促進作用を有する新規の消化管ホルモンであることが明らかとなった。さらに，CF266はSTZ処理糖尿病マウス膵β細胞の増加促進作用を持つことも判明した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

CF266は，これまでに知られている他の消化管ホルモンとは有意な相同性を持たないため，糖尿病やβ細胞増殖などの新たな制御系の解明につながると考えられる。またCF266タンパク質の解析も手がけ，多くのデータを得ている。本研究で新規に同定されたCF266タンパク質の機能，生理的意義をさらに解析することで，糖尿病治療薬の創薬へ向けた開発が期待され，膵臓移植や膵臓再生医療の応用へも発展する可能性が示唆される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。