

氏名	松田 香絵		
学位の種類	博 士（生物科学）		
学位記番号	博 甲 第 8126 号		
学位授与年月日	平成 29年 3月 24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	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Studies on the Physiological Role of Fatty Acid Receptor GPR40/FFAR <sub>1</sub> with Genetically Modified Animals (遺伝子改変動物を用いた脂肪酸受容体GPR40/FFAR <sub>1</sub> の生理的役割に関する研究)		
主査	筑波大学教授	理学博士	沼田 治
副査	筑波大学准教授	理学博士	坂本 和一
副査	筑波大学教授	博士（医学）	千葉 智樹
副査	筑波大学教授	博士（理学）	中田 和人

## 論 文 の 要 旨

糖尿病の多くは、2型糖尿病に分類され、インスリン感受性の低下及び膵臓からのインスリン分泌が低下することで血糖値の上昇が認められる。長期にわたり高血糖状態が持続することで、冠動脈性疾患、腎症、網膜症、及び神経症などの糖尿病合併症を併発するリスクも高まるため、健康的な生活習慣及び治療薬により血糖値を適切にコントロールすることが重要である。2型糖尿病治療薬として汎用されているいくつかの薬剤があるものの、未だ十分な治療効果をもち、副作用のない満足する薬がないため、新規糖尿病治療薬の開発は必要不可欠である。

GPR40/FFAR<sub>1</sub>は、膵臓の細胞に高い発現を示すGタンパク質共役型受容体であり、長鎖遊離脂肪酸の刺激によるインスリン分泌作用を担っている。これまで、膵臓細胞株を用いた検討により、脂肪酸刺激によるグルコース濃度依存的なインスリン分泌作用がGPR40/FFAR<sub>1</sub>を介していることは明らかだった。GPR40/FFAR<sub>1</sub>が刺激されると、ホスホリパーゼCの活性化がおこり、イノシトール1, 4, 5-三リン酸(IP<sub>3</sub>)とジアシルグリセロール(DAG)が産生される。IP<sub>3</sub>は、小胞体からのCa<sup>2+</sup>放出を上昇させ、インスリン分泌を促進すると考えられる。また、DAGは、プロテインキナーゼCの活性化を誘導し、グルコース刺激によるインスリン分泌を亢進すると考えられる。

本論文では、GPR40/FFAR<sub>1</sub>の生体内における機能解明を目的として、GPR40/FFAR<sub>1</sub>遺伝子改変動物の表現型解析を行い、糖尿病治療薬のターゲット分子となり得るかどうか仮説検証を行った。仮説検証方法として、生体内におけるGPR40/FFAR<sub>1</sub>遺伝子の機能を明確にするために、トランスジェニックマウス（遺伝子の過剰発現）及びノックアウトマウス（遺伝子欠損）を作製しその表現型を解析した。

マウスインスリン II 遺伝子プロモーターによりヒト GPR40/FFAR<sub>1</sub> 遺伝子を膵臓  $\beta$  細胞で高発現させたマウスは、対照マウスに比べて糖負荷時の耐糖能が改善し、インスリン分泌作用の亢進が認められた。また、トランスジェニックマウスは、高脂肪食負荷条件及び糖尿病を誘起する遺伝因子として知られる KK マウスの遺伝子背景を導入した条件においても対照マウスと比較してインスリン分泌量が顕著に増加しており、耐糖能の改善を示した。さらに、トランスジェニックマウスから単離した膵臓ランゲルハンス島におけるインスリン分泌量は、高濃度グルコース及び遊離脂肪酸添加条件において対照マウスよりも高かった。以上の結果から、GPR40/FFAR<sub>1</sub> 遺伝子高発現は、生体内においてインスリン分泌促進作用に伴う耐糖能の改善に関与していることが示された。

一方、GPR40/FFAR<sub>1</sub> ノックアウトマウスは、高脂肪食負荷条件下及び KK マウスとの交配により糖尿病を誘起させた条件下において、対照マウスと比較して更に悪化した作用は認められず、対照マウスと同等の血糖値を示した。また、ノックアウトマウスから単離した膵臓ランゲルハンス島において、脂肪酸刺激によるインスリン分泌量は、対照マウスと比較して有意に低下した。以上の結果から、著者は脂肪酸刺激に対するインスリン分泌は GPR40/FFAR<sub>1</sub> を介した作用であるが、その機能欠損が糖尿病の悪化に関与する可能性は低いと結論した。

## 審 査 の 要 旨

本研究において、松田氏はGPR40/FFAR<sub>1</sub>の過剰発現が糖負荷後のインスリン分泌亢進作用に伴う耐糖能の改善作用に関与していることを明らかにした。また、GPR40/FFAR<sub>1</sub>が新規糖尿病治療薬のターゲット分子として有用であることを示した点は意義深い。GPR40/FFAR<sub>1</sub>作動薬は、低血糖作用のリスクの少ないインスリン分泌促進薬として新規2型糖尿病治療薬になり得る可能性がある。審査では本研究の生物学的意義と応用について質疑が行われた。松田氏は、論理的に議論を進め、適切に回答した。その結果、本学位論文が学術的に優れた内容であることが確認された。

平成29年1月31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に論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

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