

## 論文審査の結果の要旨

氏名：古川麻美

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：高効率遺伝子導入を可能とするインスリン分泌細胞株の樹立と応用

審査委員：（主査） 教授 相馬正義

（副査） 教授 森山光彦 教授 松本太郎

教授 國分眞一朗

糖尿病の大部分を占める2型糖尿病において、インスリン分泌細胞である $\beta$ 細胞のインスリン分泌機構および $\beta$ 細胞の生存または死のメカニズムを解明することは、糖尿病の病態解明に資するだけでなく、創薬の標的を決定する上で重要な情報となり得る。細胞機能を解明するためには遺伝子工学的手法が必須であるが、従来の方法では $\beta$ 細胞への遺伝子導入は導入効率が悪い上に導入細胞の作成に時間を要した。本研究では、マウス由来のインスリン分泌細胞株（MIN6細胞）を用いて、その染色体上に Flip recombinase recognition target 配列を含む acceptor 配列を設置し、Green fluorescent protein (GFP)を含むプラスミドと Flip recombinase を発現するプラスミドを導入して交換反応を起こさせる Recombinase-mediated cassette exchange (RMCE)法を行った。染色体上の任意の位置に acceptor を挿入し、交換反応後、GFP の発現が高くなったクローンを選択することによって、発現レベルが高くかつ均一に発現する遺伝子導入細胞を高効率に得ることができた。さらに、本法を用いて、G タンパク共役受容体遺伝子 GPRC5C の遺伝子導入を行い、GPRC5C がグルコース依存的インスリン分泌調節に関与していることを明らかにした。以上より得られた研究成果は、インスリン分泌細胞の機能解析において重要な知見を示しているものである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成27年2月18日