

論文の内容の要旨

氏名：田 中 彩

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：膵β細胞由来細胞株 MIN6 からのグルコース濃度依存的インスリン分泌能を規定する新規遺伝子の同定

【諸言】

膵β細胞でのグルコース応答性インスリン分泌のメカニズムは未だ完全には解明されていない。MIN6細胞はインスリン分泌のグルコース濃度依存性が膵β細胞と類似しており、MIN6細胞においてグルコース応答性を規定する遺伝子を同定することは、膵β細胞においてグルコース応答性を規定する遺伝子の発見につながると考えられる。

【目的】

膵β細胞からインスリン分泌に重要な役割を果たす遺伝子を同定するために、マイクロアレイを用いて、グルコース応答性インスリン分泌能の良いサブクローンと低下しているクローン間で発現の異なる遺伝子を抽出した。その後、それら遺伝子の代表的なものを導入したMIN6細胞を樹立し、グルコース応答性への影響を検討することを目的とした。

【方法】

MIN6細胞のサブクローンのうち、20 mM グルコースによるインスリン分泌が5 mM グルコースによるインスリン分泌の11~14倍とよく保たれたクローン3種類（H群: high responders）と2~5倍のサブクローン3種類（ML群: moderately low responders）のサブクローンに対して、転写産物のマイクロアレイ解析を行い、転写産物の発現の違いを解析した。マイクロアレイの解析の結果、H群とML群において633個の遺伝子で発現量の差が認められた。当教室では、遺伝子導入を効率的に可能とするため、recombinase-mediated cassette exchange（RMCE）法により、目的遺伝子を導入できるプラットフォームをもったMIN6細胞を樹立した。この細胞に目的遺伝子を挿入して、実際にグルコース応答性インスリン分泌への影響を検討した。マイクロアレイの解析でH群、ML群に発現の差を認めた遺伝子のうち、今回は両群での発現差が大きいものを中心に47個の遺伝子を選別・検討した。

【結果・考察】

マイクロアレイの解析の結果、H群とML群において発現量に差を認めた633個の遺伝子のうち、既にグルコース応答性インスリン分泌に関与することが知られている遺伝子は29個あった。このことから、本実験のH群とML群の比較がグルコース応答性インスリン分泌に関与する新規遺伝子の検索に有用と考えた。次に、633個のうち、インスリン分泌への関与が未知数である、47個の遺伝子についてインスリン分泌実験を行った。その結果、15個の遺伝子で遺伝子を過剰に発現することにより、グルコース20 mMに対する応答が有意に変化した。これらの結果は膵β細胞におけるグルコース応答性のインスリン分泌の分子メカニズムを解明するための第一歩になると考える。