

論文審査の結果の要旨

氏名：山 名 碧

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：メタボローム解析を用いたグルコース応答性インスリン分泌における解糖系酵素の役割の検討

審査委員：（主査） 教授 岩 崎 賢 一

（副査） 教授 榎 島 誠 教授 浅 井 聡

教授 中 山 智 祥

肥満などの環境因子に伴うインスリン抵抗性とインスリン分泌不全により発症する 2 型糖尿病においても遺伝因子の影響も大きいことが示され、膵 β 細胞の機能に関連する遺伝子の研究が重要であるという背景がある。そのような背景のもとに、本研究は、マウスインスリン分泌細胞株 MIN6 細胞を用いて、グルコース代謝に係わる酵素のうちグルコキナーゼ、ピルビン酸脱水素酵素、ホスホグリセリン酸キナーゼに関係する遺伝子発現を個別に抑制し、また、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼの遺伝子を強制発現させ、それぞれにおいてグルコース応答性インスリン分泌能、インスリン含有量の測定を行い、その効果を検討した。またその際に、グルコース刺激時の細胞内メタボローム解析を行い、メタボロームの変化を検討した。

その結果、グルコキナーゼ遺伝子 (**Gck**) ノックダウン細胞では、20mM グルコース 1 時間培養時の TCA 回路代謝物の低下、ATP/ADP の低下を認め、インスリン分泌は低下した。つまり、MIN6 細胞におけるメタボローム解析が、インスリン分泌機構の解明の新たな方法になることが示された。また、ピルビン酸脱水素酵素 α 1 遺伝子 (**Pdha1**) ノックダウン細胞では、ATP/ADP の低下とインスリン分泌低下に加え、インスリン含有量の増加が認められ、解糖系中間体の増加と関連がある可能性が示唆された。そして、ホスホグリセリン酸キナーゼ 1 遺伝子 (**Pgk1**) のノックダウン細胞では、酵素反応の下流の解糖系中間体は低下し、インスリン含有量とインスリン分泌量も増加した。一方、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ 1 遺伝子 (**Pck1**) を強制発現させた細胞では、解糖系下位中間体は増加したが、インスリン含有量は変化しなかった。

つまりこれらの結果より、解糖系中間体がインスリン産生制御に重要な役割を果たす可能性が示唆された。

本研究から得られた知見は、解糖系を介在する酵素の機能低下の糖尿病発症への関連など発症過程の解明や将来の創薬などにも貢献が期待されるもので、学術的に意義あるものと判断される。

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 31 年 2 月 27 日