

論文審査の結果の要旨

氏名：長 澤 瑛 子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：膵 β 細胞からのインスリン分泌における Tspan33 の役割

審査委員：（主 査） 教授 浅 井 聰

（副 査） 教授 榎 島 誠 教授 後藤田 卓 志

教授 中 山 智 祥

2 型糖尿病は、膵 β 細胞からのインスリン分泌不全と、肝臓や筋肉、脂肪組織などのインスリン感受性臓器でのインスリン作用の障害(インスリン抵抗性)の両者がさまざまな程度に関与し、慢性の高血糖がもたらされ発症する。日本人は遺伝的に糖尿病になりやすい人種といわれている。これまで多くのゲノムワイド解析の研究結果で得られた 2 型糖尿病疾患感受性遺伝子は、機能的に糖尿病との関連が知られていない分子が多く、症例においても、その遺伝要因は未知のままである。

長澤氏は、長年にわたり、膵 β 細胞モデル細胞株 MIN 6 細胞を用いて、インスリン分泌に関連する研究を行っている。この細胞を用い分泌機能の違いによる遺伝子発現を DNA マイクロアレイ解析で検討した結果、Tspan33 という膜 4 回貫通型蛋白質に注目し、遺伝子工学手法を用いて人為的にその発現を増減させることで、インスリン分泌機構におけるその役割を解明しようと研究を行った。

①Tspan33 を過剰発現させるとインスリン分泌は増加し、発現を抑制すると分泌は低下した。

②また、その過程での副次的発見において、Tspan33 を過剰発現させると一部小胞体ストレス応答分子の発現の低下がみられたので、その発現を抑制してみたが、ストレス応答分子の変化は見られなかった。(小胞体ストレスは、糖尿病における β 細胞の機能障害、細胞死にも重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。)

以上の結果から、膵 β 細胞モデル細胞株において、Tspan33 は、インスリン分泌を正に制御することが解明された。一方で、Tspan33 のインスリン増減と小胞体ストレス応答との関連については、明確な機序を同定するには至らなかった。このインスリン分泌の増加と小胞体ストレス応答の関連性を追求するために、インスリン分泌に影響を与える解糖系酵素や TCA サイクルなどとストレス応答機構との関連性も今後探求する必要があると結論付けた。

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