

氏名(本籍)	こはら けんじ 小原 健司 (岡山県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第 84 号
学位授与日付	令和 2 年 3 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	Suppression of free fatty acid receptor 1 expression in pancreatic β -cells in obese type 2 diabetic <i>db/db</i> mice : a potential role of pancreatic and duodenal homeobox factor 1
審査委員	教授 高尾 俊弘 教授 石原 克彦 教授 小島 淳

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

Free fatty acid receptor 1 (Ffar1)/G protein-coupled receptor40(GPR40)は、長鎖脂肪酸が結合することにより、膵 β 細胞でのグルコース応答性インスリン分泌 (GSIS) を増幅する。一方、pancreatic and duodenal homeobox factor-1 (Pdx1) は、インスリン遺伝子をはじめ、様々な β 細胞関連遺伝子の転写因子であり、Pdx1の量や機能の低下が糖尿病の病態に関与している。本研究では、 β 細胞におけるFfar1の発現が糖尿病状態でどのように変化するかをPdx1との関連を含めて検討した。肥満2型糖尿病モデルマウスである*db/db*マウスの摘出膵切片を用いた免疫組織染色を行ったところ、加齢に伴って膵島のインスリン産生細胞の減少と並行して、Pdx1及びFfar1陽性細胞は減少した。単離膵島を用いたmRNA発現レベルの解析でも、週齢が進むとFfar1およびPdx1のmRNA発現は有意に低下していた。次にマウス膵 β 細胞株であるMIN6細胞に干渉RNA(si-RNA)を用いてPdx1の発現を低下させたところ、Ffar1のmRNAおよび蛋白量の低下を認めた。HeLa細胞にアデノウイルスを用いてPdx1を過剰発現させたところ、Ffar1のmRNAおよび蛋白発現は増加をした。これらの結果から、Ffar1遺伝子の発現がPdx1によって正に制御されることが明らかとなった。さらにSGLT2阻害薬による治療介入により*db/db*マウスでは、低下していたFfar1の発現回復を認めた。本論文はPdx1によるFfar1の発現調節の基礎的検討であるが、今後の糖尿病治療の新たな展開を目指すうえで有用な知見を示したものであり、学位論文として十分な価値を持つと評価された。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会においては申請者から上記の学位論文に関する内容に関して、本研究の着想に至った経緯、すなわち糖尿病における Pdx1 の重要性および Pdx1 と Ffar1 の関連は明らかになっていないことが説明された。その後、臨床背景・方法・結果とその科学的解釈を中心に明解な発表がなされた。また発表の仕方に関しては、非専門領域の聴講者にもわかりやすい口調で、落ち着いて発表できており、申請者が本研究とその学問的背景について十分に理解していることがうかがわれた。続いて審査委員からは糖尿病状態における Pdx1 の低下の原因と意義、Pdx1 と Ffar1 の直接的な関連性の有無、長鎖脂肪酸が増加する生体の状況についての質問があった。方法論においては Pdx1 および Ffar1 蛋白の測定方法や対照群における Ffar1 や Pdx1 の週齢による変化を確認したかどうか、さらに過剰発現実験に HeLa 細胞を使用した理由について問われた。続いて SGLT2 阻害薬を使用した研究結果に関しては、介入前後の血糖値の変化がどれくらいのものか、他の抗糖尿病薬でも同様な現象がみられるかなどが問われた。臨床面では、将来創薬化された場合、現存の抗糖尿病薬との併用の可能性や長期間使用における脂肪毒性の可能性について質問があった。これらの審査委員からの質問に短時間にかつ明快に応答しており、その内容も的を射たものであった。今回の研究成果の臨床応用についても有意義な討議がなされ、研究の現状と将来の治療法の開発について展望が示された。本研究は申請者自身の努力に基づき遂行されたことは明白であり、その過程で申請者は十分な学識と経験を積んできたことが示され学位授与に値するものと評価された。審査員による合議の結果、学位審査最終試験は合格と判定された。