

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 野本 博司

	主査	教授	大場	雄介
審査担当者	副査	教授	筒井	裕之
	副査	教授	山下	啓子
	副査	教授	橋野	聡

学 位 論 文 題 名

膵β細胞における small Maf 転写因子群の意義とインクレチン効果に関する検討
(Function of small Maf transcriptional factors
on pancreatic beta-cells and incretin effects)

糖尿病状態においては膵β細胞でのグルコース応答性のインスリン分泌が減弱することが知られている。このインスリン分泌応答には Maf 転写因子群など種々の因子が関与することが報告されてきたが、small Maf 転写因子群の膵β細胞における役割は不明な点が多い。本検討では内因性 small Maf 機能を競合的に阻害するコンストラクト (dominant-negative MafK; DN-MafK) を用い、DN-MafK トランスジェニック (Tg) マウスを作製しその表現型の解析と、膵β細胞株に DN-MafK を発現させた *in vitro* の解析がなされた。高脂肪食 (HFD) 摂餌マウスでは、膵β細胞特異的な DN-MafK Tg の発現により耐糖能の改善、インスリン分泌の亢進が認められ、その背景には膵島におけるインスリン遺伝子・グルコキナーゼ遺伝子の発現が亢進しており、同様の結果が膵β細胞株での DN-MafK 発現実験においても確認された。一方で GLP-1 受容体作動薬である liraglutide の投与実験では、Tg マウスでは同薬による耐糖能の更なる改善は認められず、膵β細胞株ではインスリン分泌の増強が認められなかった。

質疑応答では、副査筒井教授から HFD 下で Tg マウスのインスリン分泌が亢進していることの意味についての指摘があり、また既存の薬剤と Maf 転写因子群との関連についての質問がなされた。次いで副査山下教授より、Maf 転写因子群のヒトにおける検討の有無、実際の糖尿病にて small Maf 因子群の果たす役割についての質問と、今後の糖尿病治療のターゲットとしての位置付けについての質問があった。次いで副査橋野教授より small Maf 因子群それぞれの発現調節や機能についての質問があった。最後に主査大場教授よりグルコキナーゼのプロモーター領域における Maf 認識配列の有無について、Tg マウス作製時に用いたヒトインスリンプロモーターと Maf 認識配列についての質問などがなされた。いずれの質問に対しても自身のデータや過去の文献を引用しつつ適切に回答した。

この論文は、膵β細胞において small Maf 転写因子群がインスリン転写・分泌を抑制的に調節していることを明らかにし、その背景として遺伝子発現調節や GLP-1 経路へ関与が存在する可能性を示した点で評価され、本論文の成果から今後の更なる糖尿病の病態解明と新規治療に繋がりと期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。