

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---


氏 名 深見亜也子


論 文 題 目

**Ectopic Expression of GIP in Pancreatic  $\beta$ -Cells Maintains Enhanced Insulin Secretion in Mice With Complete Absence of Proglucagon-Derived Peptides**


(膵 $\beta$ 細胞での異所性 GIP 発現は、プログルカゴン由来ペプチド完全欠損マウスにおいて、インスリン分泌亢進を維持する)

論文審査担当者

主査委員 名古屋大学教授 押 田 晋 治 

委員 名古屋大学教授 藤 本 豊 士 

委員 名古屋大学教授 小 寺 泰 弘 

指導教授 大 石 誠 二 功 

## 論文審査の結果の要旨

グルカゴンは主要なインスリン拮抗ホルモンで、低血糖時に分泌され血糖値を上昇させるが、糖尿病では高血糖時にも不適切にグルカゴンが分泌されており、糖代謝に悪影響を及ぼしている。よって、グルカゴン作用の抑制が新たな糖尿病治療戦略として注目されている。

グルカゴン作用を抑制した動物モデルでは、グルカゴン遺伝子由来のインクレチンである GLP-1 の作用が増強し、膵β細胞機能が改善された。

我々は近年、GFP の挿入によりグルカゴン遺伝子を破壊したマウス (*Gcggfp/gfp*) を作成した。*Gcggfp/gfp* は、グルカゴン遺伝子由来であるグルカゴン、GLP-1 は産生されないが、もう一つのインクレチンである GIP は産生される。

本研究では、*Gcggfp/gfp* を用いてグルカゴン遺伝子由来ペプチドの欠損が膵β細胞機能や糖代謝に及ぼす影響を検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. *Gcggfp/gfp* では膵α細胞の過形成、膵島の増加を認めたが、β細胞領域は対象群と差は認めなかった。
2. *Gcggfp/gfp* では糖負荷検査および単離膵島実験で、ブドウ糖負荷時のインスリン分泌が亢進しており、膵β細胞機能の改善を認めた。
3. *Gcggfp/gfp* では高グルコース濃度下、膵島から GIP が分泌され、インスリン分泌亢進に重要な役割を果たしていることが示唆された。
4. 対象群では GIP は膵α細胞に発現しているが、*Gcggfp/gfp* では、膵β細胞に異所性に GIP を発現しており、それによりグルコース刺激で膵島から GIP が分泌されると考えられた。
5. 他の遺伝子改変マウスの検討の結果から、グルカゴン、GLP-1、GIP シグナルは GIP の膵β細胞での発現には関与しないことが示唆された。

本研究は、糖代謝に重要な役割を果たすグルカゴン遺伝子由来ペプチドを欠損させることで、GIP が膵β細胞に異所性に発現することを示した。膵β細胞由来の GIP は、消化管経由の栄養素投与と関係なく、血糖上昇時に分泌され、インスリン分泌を促進する。

膵β細胞での GIP 発現機序を明らかにできれば、さらに詳細な病態の解明、治療への展開が可能となるため、本研究は今後の糖尿病治療に重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。