

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 杉山 知里

論 文 題 目

Fertility and Pregnancy-Associated β -Cell Proliferation
in Mice Deficient in Proglucagon-Derived Peptides

〔 グルカゴン遺伝子由来ペプチド欠損マウスにおける
妊孕性と妊娠に伴う膵島 β 細胞増殖 〕

論文審査担当者

主 査 委 員

名古屋大学教授

大石 綾子



名古屋大学教授

委 員

豊岡 伸哉



名古屋大学教授

委 員

州 松 健治



名古屋大学教授

指導教授

吉川 史隆



論文審査の結果の要旨

妊娠中の母体では、増大するインスリン抵抗性に対して膵島β細胞が増殖しインスリン分泌量を増大させることで血糖を維持することは知られている。しかしグルカゴン遺伝子由来ペプチドがいかなる役割を果たしているかはあまり知られていない。グルカゴン受容体ノックアウトマウスが産む仔は生後24時間以内に死亡することから、グルカゴンの作用は妊娠に必須であると考えられてきた。しかしグルカゴン受容体ノックアウトマウスでは、GLP-1の発現亢進とこれに起因した低血糖が認められるため、その妊孕性異常がグルカゴン作用の欠損に起因したものであるかは明らかではない。

本研究では、グルカゴンとGLP-1のいずれの発現をも欠損したグルカゴン遺伝子ノックアウトマウスを用いて、妊孕性と母獣の糖代謝、胎仔・新生仔を比較・評価し、妊娠中の血糖維持にグルカゴン遺伝子由来ペプチドの果たす役割について検討した。

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. グルカゴン遺伝子ノックアウトマウスは、満期での出産、離乳までの育児が可能であったことから、グルカゴンは妊娠に必須の要素ではないと考えられる。
2. グルカゴン遺伝子ノックアウトマウスにおいても、妊娠時に膵島β細胞の増殖が認められたことから、GLP-1は妊娠に伴うβ細胞の増殖に関与していないと考えられる。
3. しかしながらグルカゴン遺伝子ノックアウトマウスでは、低い妊娠率、少ない出産仔数、妊娠後期のインスリン分泌不全、育児能力障害といった異常を認め、母体のグルカゴン遺伝子由来ペプチド欠損は妊孕性に大きな影響を与える。

本研究はグルカゴン遺伝子由来ペプチドが妊孕性と妊娠中の糖代謝に果たす役割について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。