

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 許 賽


論 文 題 目


Aristaless-Related Homeobox Plays a Key Role in Hyperplasia of the Pancreas Islet α -Like Cells in Mice Deficient in Proglucagon-Derived Peptides


(転写因子 ARX (Aristaless-related homeobox)はプログルカゴン遺伝子由来ペプチド欠損マウスにおける膵島 α 細胞の過形成に不可欠な役割を果たす)

論文審査担当者

主査員 名古屋大学教授 澤田 誠 

委員 名古屋大学教授 押 田 晋 治 

委員 名古屋大学教授 大 磯 二 力 

指導教授 名古屋大学教授 村 田 善 晴 

論文審査の結果の要旨

糖新生促進作用を有するグルカゴンは膵島 α 細胞から産生されるが、グルカゴン遺伝子ノックアウトマウス ($Gcg^{gfp/gfp}$) などのグルカゴンシグナルを欠損させたマウスでは、 α 細胞の著明な過形成が起こることが知られている。本研究では、 $Gcg^{gfp/gfp}$ の膵臓では膵島内分泌細胞の分化に必至な役割を演ずる ARX (Aristaless-related homeobox) と呼ばれる転写因子の mRNA 発現が増加することに注目し、グルカゴンシグナル欠損に伴う α 細胞過形成に ARX がどのように関わるかを 2 種類の ARX 遺伝子改変マウス、すなわち Arx^{PLX} および Arx^{7X} を入手し、それぞれを雄の $Gcg^{gfp/gfp}$ と交配して得られたダブルミュータントマウスを用いて検討した。

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. $Gcg^{gfp/gfp}$ 膵臓における ARX mRNA の発現増加は、膵島分化に関与する他の転写因子発現増加に先駆けて観察された。
2. Arx^{7X} 変異を有するミュータントマウスは体重および血糖値が共に減少していたのに対し、 Arx^{PLX} 変異導入はこれらの指標に影響を及ぼさなかった。
3. $Gcg^{gfp/gfp}$ における膵島面積はコントロールである $Gcg^{gfp/+}$ に比べて著しく増加したが、 $Gcg^{gfp/gfp}$ に ARX 変異を導入した $Gcg^{gfp/gfp}Arx^{PLX}$ および $Gcg^{gfp/gfp}Arx^{7X}$ の膵島面積は $Gcg^{gfp/gfp}$ に比べ優位に減少した。同様に、膵島の数も $Gcg^{gfp/gfp}$ では増加していたが、2 種類の ARX 変異導入により有意に減少した。
4. 免疫組織化学による検討により、 $Gcg^{gfp/gfp}$ では α 細胞の指標となる GFP の免疫反応性が $Gcg^{gfp/gfp}$ で著明に増加したが、ARX 変異の 1 つを導入した $Gcg^{gfp/gfp}Arx^{PLX}$ ではその反応性は有意に減少し、もう一つの種類の ARX 変異を導入した $Gcg^{gfp/gfp}Arx^{7X}$ では GFP 免疫反応性はほとんど検出されなかった。これに対し、インスリンの免疫反応性は $Gcg^{gfp/gfp}$ でも変化することなく、いずれの ARX 変異導入によっても影響を受けなかった。

以上要約したように、本研究は、ARX が膵島 α 細胞の数を制御する最も重要な因子の 1 つで、グルカゴンシグナルを欠損させたマウスに見られる α 細胞の過形成に不可欠な役割を演じているという重要な知見を提供した。

以上の理由より、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。