

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 上西 栄太

論 文 題 目

Actin Dynamics Regulated by the Balance of Neuronal Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (N-WASP) and Cofilin Activities Determines the Biphasic Response of Glucose-induced Insulin Secretion

(N-WASP と cofilin 活性のバランスによって調節されるアクチン動態がグルコース応答性インスリン分泌の 2 相性反応を決定する)

論文審査担当者

主 委 査

名古屋大学教授

押 田 晋 治

名古屋大学教授

委 員

村 田 善 晴

名古屋大学教授

委 員

松 尾 清 一

名古屋大学教授

指 導 教 授 大 石 隼 二 功



論文審査の結果の要旨

膵β細胞からのインスリン分泌は生体におけるグルコース代謝の中心的役割を担っている。近年、クロム親和性細胞や外分泌細胞などで、顆粒の開口分泌の制御にアクチン動態が重要な役割を担っていることが報告されている。しかしながら、膵β細胞での2相性インスリン分泌におけるアクチン動態の関与について、その詳細な分子機構は殆ど知られていない。

本研究では、アクチン動態を制御する中心的な分子である Cdc42 に注目し、Cdc42 とその下流シグナルである Neuronal Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (N-WASP) および cofilin に注目し、膵β細胞株 MIN6 細胞やマウス単離膵島を用いてグルコース応答性インスリン分泌の2相性反応におけるアクチン動態の関与について検討した。

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. 膵β細胞にて N-WASP や cofilin の発現をノックダウン法で抑制するか、またはドミナントネガティブ型変異体を発現させると、グルコース応答性インスリン分泌の2相性反応のうち、急峻で一過性の第1相には影響なく、持続的な第2相のみが抑制された。
2. グルコース応答性インスリン分泌の第1相は PAK1/LIMK1/cofilin シグナルが優位なアクチン脱重合優位相であり、第2相は N-WASP/Arp2/3 複合体シグナルが優位なアクチン重合優位相であることが示唆された。
3. 慢性高血糖による膵β細胞機能障害では、第1相および第2相ともに障害されるが、生体における血糖コントロールの安定には、持続的な分泌である第2相の寄与度が高い。アクチン動態の破綻による第2相の障害が糖尿病状態に関与していることが示唆された。
4. 2型糖尿病患者における膵β細胞では PAK1 の発現が低下していることが報告されており、糖尿病状態の膵β細胞におけるアクチン動態の破綻が存在することが示唆されている。

本研究は、グルコース応答性インスリン分泌の2相性反応におけるアクチン動態の関与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。