

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 尾方 秀忠

論 文 題 目

K_{ATP} channel as well as SGLT1 participates in GIP secretion in the diabetic state

(K_{ATP} チャンネルは糖尿病状態において SGLT1 とともに GIP 分泌に関係する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

押田 晋治 


名古屋大学教授

委 員

後藤 秀実 


名古屋大学教授

委 員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

指導教授

大石 二ツ力 

論文審査の結果の要旨

インクレチンホルモンの 1 つである Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) は消化管 K 細胞から分泌されインスリン分泌を増強する。膵臓 β 細胞におけるグルコース感知機構である Kir6.2 とスルホニル尿素受容体 1 (SUR1) からなる ATP 感受性カリウムチャネル (K_{ATP} チャネル) を消化管 K 細胞も有する。一方、腸管吸収上皮細胞にはナトリウムグルコース共輸送体 1 (SGLT1) が存在し、グルコース吸収に重要な役割を果たすが、SGLT1 はまた、腸管内分泌細胞におけるインクレチン分泌に重要であるとの報告がある。

しかしながら消化管 K 細胞におけるグルコースによる GIP 分泌機構は完全には明らかになっていない。

本研究では野生型マウスのおよび Kir6.2 欠損マウスを用いてグルコース応答性 GIP 分泌における SGLT1 と K_{ATP} チャネルの役割を検討した。

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. 通常の状態において野生型マウスおよび Kir6.2 欠損マウスいずれにおいても、SGLT1 の阻害薬であるフロリジンの投与によりグルコース応答性 GIP 分泌が完全に阻害されたことから SGLT1 に完全に依存していると考えられた。このグルコース応答性 GIP 分泌は、通常状態において Kir6.2 欠損マウスでは野生型マウスに比較し亢進しているが、これは Kir6.2 欠損マウスにおいて十二指腸での SGLT1 の発現が上昇を介しているものと考えられた。

2. グルコース応答性の GLP1 の分泌については、グルコース投与 5 分後の時点では野生型マウス、Kir6.2 欠損マウスの間で差は見られず、 K_{ATP} チャネルに依存していないものと考えられた。ただし、GLP1 分泌についてはグルコースの直接的な影響の他、ホルモンや神経などの様々な因子が関係するため生体での検討については更なる検討を要するものと思われた。

3. ストレプトゾトシン (STZ) により高血糖状態に誘導された野生型マウスではフロリジンの投与のみではグルコース応答性の GIP 分泌が完全には阻害されず、 K_{ATP} チャネルの開口薬であるジアゾキシドの前投与をフロリジンの投与と組み合わせることにより初めて完全に阻害されたことから、高血糖状態では SGLT1 とともに K_{ATP} チャネルがグルコース応答性 GIP 分泌に関与しているものと考えられた。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	尾方 秀忠
試験担当者	主査 押田 芳治  後藤 秀実  長石 昭博 			
	指導教授 大塚 二乃 			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 野生型マウスとKir6.2欠損マウスのグルコース応答性GIP分泌について
2. Kir6.2欠損マウスにおけるGLP1分泌について
3. STZによる高血糖モデルマウスでのグルコース応答性GIP分泌について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。