

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 飯田 淳史

論 文 題 目

Endogenous GIP ameliorates impairment of insulin secretion
in proglucagon-deficient mice under moderate beta cell damage
induced by streptozotocin

(プログルカゴン欠損マウスにおいて
ストレプトゾトシン誘発中等度 β 細胞傷害下では
内因性 GIP がインスリン分泌不全を改善する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

柳 日 芳 治 

名古屋大学教授

委員

後 藤 秀 実 


名古屋大学教授

委員

石 黒 洋 

名古屋大学教授

指導教授

有 馬 寛 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)と glucagon-like peptide-1 (GLP-1)は血糖依存的にインスリン分泌を促すインクレチンホルモンであるが、 β 細胞傷害時の GIP、GLP-1 の役割は十分に解明されていない。一方、グルカゴン作用欠損モデル動物では GLP-1 の血中濃度が著明に増加することが知られている。今回、プログルカゴン由来ペプチドであるグルカゴン・GLP-1 を欠損する GcgKO マウスを用いて、ストレプトゾトシン(STZ)誘発 β 細胞傷害下の糖代謝に対する GIP、GLP-1 の寄与に関する検討を行った。高用量の STZ 投与でインスリンがほぼ枯渇すると高血糖を呈し、グルカゴン作用欠損時の耐糖能維持における、GLP-1 作用の重要性を示した。また、中等量の STZ 投与で β 細胞傷害を誘発した際は、GIP は、 β 細胞保護効果によらず、インスリン分泌増強を介して耐糖能改善に寄与することを示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 生体内では、GIP は GLP-1 と異なり、膵 β 細胞に直接作用してインスリン分泌を促し、耐糖能改善に働く。本研究で用いたマウスでは、正常血糖時にも膵島に GIP が発現しており、血糖応答性インスリン分泌が上昇し耐糖能が改善する。また、中等量の STZ を投与し β 細胞傷害を誘発した際にも、DPP-4 阻害薬投与によるインスリン分泌増強を認め、これは GIP 作用による耐糖能改善効果と考えられる。
2. グルカゴンは主に肝臓での糖産生増加を促進し血糖値上昇に寄与する。近年、糖尿病患者では高血糖状態にも関わらず不適切なグルカゴン分泌がみられ、グルカゴン分泌異常が糖尿病の病態に大きく関与していることが報告されている。また、グルカゴンは血糖値のみならずアミノ酸代謝への作用や、中枢神経系への作用も報告されており、その糖代謝における多面的作用につき研究が進められている。グルカゴン作用欠損動物では GLP-1 の著明な上昇から空腹時血糖値は低下傾向となることが報告されているが、本研究で用いたマウスではグルカゴン作用とともに GLP-1 作用も欠損することから、空腹時血糖値はほぼ正常であった。
3. 糖尿病患者では診断時、既に β 細胞傷害によるインスリン分泌能低下を来していることが報告されている。現在、グルカゴン拮抗薬など、グルカゴン作用を抑制する糖尿病治療が検討されているが、本研究の結果から、インスリン分泌能の低下した糖尿病患者にグルカゴンを抑制する治療を行う際には、DPP-4 阻害薬などインクレチン作用を増強させる治療を併用することにより、耐糖能をより改善する可能性が示唆された。

本研究は、糖尿病の病態におけるインクレチンホルモン、グルカゴン作用の解明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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	飯田 淳史	
試験担当者	主査		柳日 晋治	後藤 秀実	石黒 洋
	指導教授		有馬 寛		

(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. GIPのインスリン分泌と糖代謝における生理的作用について
2. 糖尿病の病態におけるグルカゴンの作用について
3. 本研究結果の臨床糖尿病治療への応用について

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。