

別紙1-1

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 高野 悠子

論 文 題 目

Pancreatic Neuroendocrine Tumors in Mice Deficient in
Proglucagon-Derived Peptides

(プログルカゴン由来ペプチド欠損マウスにおける膵内分泌腫瘍の解析)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

有 馬 寛



名古屋大学教授

委員

荻 朋男



名古屋大学教授

委員

山中 宏二



名古屋大学教授

指導教授

小寺 泰弘



論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

プログルカゴン遺伝子欠損マウス(GCGKO)はプログルカゴン由来ペプチドであるグルカゴンと GLP-1 を欠損している。今回この GCGKO マウスでは全例において膵 α 様細胞の過形成を呈し、さらに膵内分泌腫瘍を発症することを確認し、さらに高頻度で肝臓に転移性腫瘍を発症することを確認した。腫瘍における遺伝子発現と膵島細胞での間に差は認められなかったが、GCGKO マウスと対照群の腎被膜下に腫瘍組織片を移植した実験を行なったところ、GCGKO マウスでのみ腫瘍の増殖が認められたことから、腫瘍の制御および膵 α 様細胞の増殖には GCGKO マウスにおける液性因子が関わっていることが示唆された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 膵 α 様細胞の過形成と腫瘍との間に明確な違いは認められていないが、この内分泌腫瘍は高頻度で肝臓に転移する。単なる過形成だけでは転移の機序が説明できず、腫瘍であると判断している。また他のグルカゴン作用を欠損させた動物モデルにおいても同様の膵内分泌腫瘍が発生することもわかっている。
2. α 細胞の過形成に関与する因子に関してはまだ解明されていない部分が多いものの、最近の研究によりグルカゴンの肝臓へのシグナルの障害が高アミノ酸血症を引き起こし、それが α 細胞の過形成に関与するのではないかと示唆されている。
3. 高アミノ酸血症などの液性因子が PI3K-Akt-mTOR 回路を活性化させ、 α 細胞の増殖に関わっているのではないかと示唆されている。他の動物モデルにおいて、癌腫の違いによりアミノ酸分布の違いが起こると言うことは言われているが、高アミノ酸血症自体が腫瘍形成を促進させるという報告はない。一方、グルカゴン作用を抑制させた動物モデルほぼすべてにおいて高アミノ酸血症を引き起こし、膵内分泌腫瘍を発症するということが分かっている。これらの研究により、高アミノ酸血症自体が直接 α 細胞に作用するのではなく、高アミノ酸血症のシグナルが肝臓に作用することにより、肝臓から α 細胞増殖のためのシグナルが分泌されるのではないかと考えられている。
4. グルカゴン遺伝子に変異をもつヒトは確認されていないが、グルカゴン受容体のホモ接合性遺伝子変異 (P86S) 患者では、高グルカゴン血症、および、膵 α 細胞過形成、膵内分泌腫瘍を発症することが報告されている。近年、糖尿病に対するインクレチン製剤が広く使われるようになってきているが、インクレチン製剤と膵 α 細胞増殖との関与も知られており、これらの動物モデルを用いて、 α 細胞増殖因子を探ることは重要であると考えられる。

本研究は α 細胞増殖因子を探る上で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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏 名	高野 悠子
試験担当者	主 査 有馬寛  萩 朋男  山中宏二  指導教授 小寺泰弘 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 膵島α様細胞過形成と内分泌腫瘍の違いについて 2. 膵島α様細胞過形成が生じる機序について 3. 高アミノ酸血症と他の癌腫との関連性について 4. ヒトでのグルカゴン作用欠損状態について <p>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、移植・内分泌外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。</p>				