

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 荒木 邦彦

論 文 題 目

TDP-43 regulates early-phase insulin secretion
via CaV1.2-mediated exocytosis in islets

(TDP-43 は膵島において CaV1.2 を介して早期相のインスリン
分泌を制御する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

明松 健治 

名古屋大学教授

委員

大野 欽司 


名古屋大学教授

委員

山中 宏二 

名古屋大学教授

指導教授

勝野 雅央 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2






今回、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の病態分子である TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) の膵臓における役割について検討した。ALS は、運動ニューロンが選択的に変性する神経変性疾患であるが、以前より ALS 患者での血糖値上昇 (糖代謝異常) が報告されており、その原因は不明であった。ALS 患者で早期相のインスリン分泌が低下していること及び ALS 患者の膵臓において β 細胞の核内で TDP-43 が喪失していることを見出した。次に、 β 細胞株である MIN6 細胞の解析で TDP-43 喪失により電位依存性 Ca チャンネルである CaV1.2 の転写活性を阻害し、インスリン分泌が低下していることを証明した。さらに、TDP-43 をコードする *Tardbp* の膵臓特異的ノックアウトマウスを作製し、 β 細胞における CaV1.2 の発現低下とインスリン分泌能低下を確認した。本研究は、神経変性疾患である ALS において、Ca チャンネル異常を介した糖代謝異常が生じることを明らかにしたことで、神経科学と内分泌代謝学の双方にとって重要な知見を提供することができた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. TDP-43 は DNA 及び RNA 結合タンパクであり、転写活性や RNA 代謝などに機能していることが知られており、既存のデータよりコンピューター解析すると TDP-43 は Ca チャンネルのプロモーター領域への結合を認め、*Tardbp* をノックダウンした MIN6 細胞では、Ca チャンネルの転写活性が阻害していた。
2. 網羅的に遺伝子解析を行った結果、*Tardbp* をノックダウンした MIN6 細胞で電位依存性 Ca チャンネル (*Cacna1c*, CaV1.2 をコードする遺伝子) は低下し、CaV1.2 を補充するとインスリン分泌能は回復した。また、電気生理学的な解析として Fura2 イメージングをおこなったところ、Ca イオンの細胞内流入は低下し、パッチクランプ法では、Ca チャンネル電流の電流密度の有意な減少を認めた。
3. 将来的には、糖代謝が ALS 患者に対する病態マーカーに寄与することが期待される。また、インスリン分泌機構における TDP-43 の分子機構が明らかとなったことから、糖尿病の新たなメカニズム解明につながる可能性がある。

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	荒木 邦彦
試験担当者	主査  門松 寛治  副査 ₁ 大野 欽司  副査 ₂ 山中 宏二  指導教授 勝野 雅央 			
(試験の結果の要旨)				
<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. 膵臓におけるTDP-43の役割について 2. TDP-43発現低下によりCaV1.2発現低下を来す機序について 3. ALS患者のインスリン分泌能低下における今後の展開について <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、神経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。</p>				

