

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 村瀬 正敏

論 文 題 目


Functional adenosine triphosphate-sensitive potassium channel is required in high-carbohydrate diet-induced increase in  $\beta$ -cell mass

(KATP チャネルは高炭水化物食による  $\beta$  細胞量の増加に必要である)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

葛谷 雅文 


名古屋大学教授

委員

室原 豊明 

名古屋大学教授

委員

丸山 彰一 

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

高スターチ食を WT、Kir6.2KO に与えることにより生じる膵島の形態変化と、グルコースによる  $\beta$  細胞の増殖に対する KATP チャンネルの関与について、検討を行った。最終産物がグルコースであるスターチを恒常的に過剰摂取した WT において、cyclinD2 発現の上昇を認め、サイズの小さい膵島数の増加により  $\beta$  細胞量の増加を示した。一方、Kir6.2KO では cyclinD2 発現の上昇を認めず、 $\beta$  細胞量の増加を認めなかった。 $\beta$  細胞によるグルコース応答性インスリン分泌と同様に、Ca 依存性のグルコースセンシングによって cell cycle 関連遺伝子 cyclinD2 が制御されていると考えられ、高スターチ食摂取による cyclinD2 を介した膵  $\beta$  細胞量の増加には KATP チャンネル依存性の経路が重要な役割を果たすことが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. WT では血糖が上昇しているが、Kir6.2KO では血糖が上がっていないことから血糖値の上昇による  $\beta$  細胞の増加というところは考えなければならない。膵  $\beta$  細胞量が増えるモデルとして、膵部分切除モデルがあるが、このモデルは血糖値が上昇しないが膵  $\beta$  細胞の増殖が生じる。すなわち、血糖値というよりも  $\beta$  細胞へのグルコース供給によって  $\beta$  細胞の増殖が生じている可能性がある。一方、インスリンに関しては、Kir6.2KO のマウスにおいてもインスリン分泌は増えているが、 $\beta$  細胞量が増えていない事や MIN6 細胞においてグルコースによる cyclinD2 や iRS2 の発現上昇がインスリン受容体拮抗薬の投与で低下がみられなかったことから高スターチ食で見られるインスリン分泌の上昇ということが  $\beta$  細胞の増殖には関係が乏しいことが明らかとなった。
2. 胃に直接ゾンデを入れた糖負荷試験においては味覚を介さないため、全くインスリン分泌は惹起されないが、味覚→迷走神経→ $\beta$  細胞のインプットによるインスリン分泌は Kir6.2KO においても保たれていることが報告されている。
3. HOMA-IR で見たところ、ST においては WT と Kir6.2KO いずれにおいても肝臓でのインスリン抵抗性がみられる。つまり、末梢でのインスリン感受性の低下が生じる以前に、肝臓でのインスリン抵抗性が生じるモデルである。長期で 30 週においてみたところ、ITT でインスリンの感受性の低下が生じるようになり、脂肪肝もより顕著になり、インスリン抵抗性が増強する。

本研究は高スターチ食による膵島の形態変化と  $\beta$  細胞の増殖メカニズムを解明するうえで、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	村瀬 正敏
試験担当者	主査	葛谷 雅文	副査 <sub>1</sub>	室原 豊明
	副査 <sub>2</sub>	丸山 彰一	指導教授	有馬 寛
(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"> <li>1. 高スターチ食での血糖上昇やインスリン分泌増加によりβ細胞量が増える可能性について</li> <li>2. Kir6.2KOマウスでβ細胞量の増加がないにもかかわらず、インスリン分泌が増加している理由について</li> <li>3. 長期で高スターチ食摂取した際の、肥満やインスリン抵抗性の出現の可能性について</li> </ol> <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、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。</p>				