

蘇 宇 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

膵 α 細胞から産生されるトランスサイレチン (TTR) の糖代謝における新規機能の解明
(Novel function of transthyretin expressed in pancreatic alpha cells
in glucose homeostasis)

トランスサイレチン (transthyretin: TTR) は、127 個のアミノ酸からなる分子量 13,761 の血清タンパク質であり、肝臓から産生される TTR は血中で四量体を形成し、サイロキシン (T4) 及びレチノール結合蛋白を介したビタミン A 輸送などの機能を有している。近年、膵 α 細胞から産生された TTR がグルカゴンの分泌小胞に共局在することが明らかとなり、TTR と糖代謝との間に何らかの関連がある可能性が示されたが、その生物学的意義はいまだ不明である。本研究では、糖代謝における血糖恒常性維持ならびに血中グルカゴンレベルの制御機構における TTR の生物学的意義を検討し、膵 α 細胞における TTR の新規機能を解明することを目的とした。

インスリン負荷実験による急性血糖値低下時の TTR 遺伝子欠損マウス (TTR KO マウス) は、野生型マウスより低い血糖値を呈し、血漿グルカゴン濃度も低下していた。絶食負荷実験では、インスリン負荷実験の結果と同様に、TTR KO マウスは野生型マウスよりも低い血漿グルカゴン濃度を示した。また、膵臓や単離膵島を用いた解析結果から、TTR KO マウスが野生型マウスより低いグルカゴン含有量を示し、低グルコース培養条件において、TTR KO マウスの単離膵島ではグルカゴン分泌レベルの著明な低下が認められた。更に、TTR KO マウスの膵臓では、グルカゴンの mRNA レベルでの著明な発現量低下が認められ、膵臓由来細胞株を用いた検討結果からも、TTR がグルカゴンの mRNA 発現レベルを制御していることが明らかとなった。以上の研究結果から、膵 α 細胞から産生される TTR は、グルカゴン発現の制御を介して膵臓のグルカゴン含有量を調節しており、低血糖に対するグルカゴンレベルの上昇に重要な役割を果たしている可能性が示された。

審査では、1) 血中に多く存在する肝臓から産生される TTR と膵 α 細胞から産生される TTR の違い、2) 糖尿病の病態時における TTR の変動、3) 血中に存在する TTR とグルカゴンの直接的な相互作用、4) TTR KO マウスにおけるインスリン負荷実験と絶食負荷実験の違い、5) 膵 α 細胞における TTR の産生メカニズム、6) 膵 α 細胞で産生される TTR の作用経路、7) 膵 α 細胞において TTR の発現を制御する転写因子、8) グルカゴン分泌に対する TTR の直接的な影響、9) 低血糖時における TTR のグルカゴン発現を上昇させるメカニズム、10) 高濃度で凝集体を形成しやすいグルカゴンに対する TTR の影響、11) 肝細胞と膵 α 細胞における TTR 発現制御メカニズムの違い、などについての質疑がなされ、申請者より概ね的確な解答がなされた。

本研究は、未だ生物学的意義が明らかとなっていない TTR の新規機能を解明するのみならず、膵 α 細胞から産生される TTR が、血糖値の恒常性の維持に必須であるグルカゴンの制御を行い、糖代謝において重要な役割を果たしていることを示したものであり、優れた研究として学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 腎臓内科学担当教授

島田 公夫