

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2333 号

Rubicon in pancreatic beta cells plays a limited role in maintaining glucose homeostasis following increased insulin resistance

インスリン抵抗性増大下の膵 β 細胞において Rubicon が糖代謝恒常性維持に果たす役割は限定的である

青山 周平 (あおやま しゅうへい)

博士 (医学)

論文内容の要旨

オートファジーはタンパク質の分解システムの一つであり、飢餓時のエネルギー供給において重要な役割を果たすのみならず、異常なタンパク質や細胞小器官を除去することで細胞の恒常性維持にも寄与している。我々の研究室では、オートファジーと糖尿病との関連について研究を行い、オートファジーに重要な遺伝子である Atg7 の膵 β 細胞特異的な欠損は、高脂肪食負荷時の耐糖能異常を増悪させることを明らかにした。一方、数少ないオートファジーを抑制する因子として Rubicon が注目されており、肝細胞特異的な Rubicon の欠損はオートファジーの亢進を介して脂肪肝を改善させることが報告されているが、膵 β 細胞における Rubicon の役割は明らかとなっていない。

今回我々は、膵 β 細胞における Rubicon の役割を明らかにすべく *in vitro* および *in vivo* での遺伝子編集モデルを作成し、検討を行った。まず膵 β 細胞株である β TC3 を siRNA を用いて Rubicon をノックダウンし、飢餓刺激によってオートファジーを亢進させた状況下で比較を行った。その結果、オートファジーの指標である LC3 が増加しオートファジーが Rubicon ノックダウンによって亢進することが示唆された。次にタモキシフェン誘導性に Rubicon を膵 β 細胞特異的にノックアウト可能なマウスを作成し、様々な条件下での耐糖能を検討した。通常食飼育下では、糖負荷試験における血糖値やインスリン値の推移はコントロールマウスと比較して変化を認めなかった。インスリン抵抗性付与のために高脂肪食飼育下でも検討を行ったところ、耐糖能に変化は認めなかったが、高脂肪食負荷 2 ヶ月後の検討において、膵 β 細胞特異的に Rubicon をノックアウトしたマウスでは、コントロールと比較しインスリン分泌の低下を認めた。インスリン抵抗性や耐糖能には差を認めなかったことから、膵 β 細胞特異的な Rubicon のノックアウトにより不必要なインスリン分泌が抑えられた可能性が示唆された。最後にインスリン受容体拮抗薬である S961 を用いて強力かつ急激なインスリン抵抗性を付与した条件下での検討を行ったが、これまでの検討と同様に耐糖能の変化は認めなかった。これらの結果から膵 β 細胞におけるインスリン抵抗性増強に対する Rubicon の保護的な効果は限定的であることが明らかとなった。