

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、膵 β 細胞における Rubicon の役割に関して、培養細胞および耐糖能異常マウスを用いた検討により初めて明らかにした意義のある論文である。オートファジーの膵 β 細胞恒常性維持における重要性は指摘されていたが、その介入によって膵 β 細胞保護をはかることで糖尿病治療に結びつけるという治療的戦略の有用性については、十分な検討が行われていなかった。本論文では、オートファジーを負に調節する Rubicon の制御により、新しい糖尿病治療法開発の緒となる介入が可能であるかの検討を行なった。本論文における重要な知見は、膵 β 細胞株では Rubicon の発現抑制によりオートファジー活性が上昇する一方で、マウスモデルでの膵 β 細胞特異的 Rubicon 欠損 (β K0) では、強力なインスリン抵抗性負荷下においては個体の耐糖能の改善は認められなかった点である。さらに、高脂肪食負荷では β K0 マウスにおいて血中インスリン濃度の低下が認められている。これらを総合すると、Rubicon が個体における糖代謝の恒常性維持に果たす役割は限定的なものであり、オートファジー制御による抗糖尿病治療の確立には別のターゲットの同定が必要であるという重要な知見を導き出した。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。