

氏 名	とみ た つとむ 富 田 努
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3004 号
学位授与の日付	平 成 18 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	Expression of the gene for a membrane-bound fatty acid receptor in the pancreas and islet cell tumours in humans: evidence for GPR40 expression in pancreatic beta cells and implications for insulin secretion (膜型脂肪酸受容体, GPR40のヒト膵臓および膵島細胞腫における遺伝子発現)
論文調査委員	(主 査) 教 授 千 葉 勉 教 授 稲 垣 暢 也 教 授 藤 田 潤

論 文 内 容 の 要 旨

オーファン G 蛋白共役型受容体として知られてきた GPR40, GPR41, GPR43, GPR120 のリガンドが脂肪酸であることが明らかとなり, その機能的意義が注目されている。GPR40 は齧歯類の膵 β 細胞に高発現し, 中・長鎖脂肪酸によるグルコース応答性インスリン分泌の増強に関与することが示されている。しかし, ヒトにおける GPR40 発現の詳細並びに GPR40 の生理的意義は不明である。

本研究では, GPR40 のヒトにおける臨床的意義を明らかにする目的で, 手術時に得られたヒト膵臓および膵島細胞腫を用いて GPR40 遺伝子発現とその機能的意義を検討した。12症例の膵切除術で得られたすべての非腫瘍膵臓組織から GPR40 mRNA が検出されたが, 同時に検討した十二指腸, 空腸, 肝臓ではほとんど検出されなかった。膵臓における GPR40 mRNA レベルは性別, 年齢, 膵臓の部位(頭部 vs 体部)とは有意な関連が認められなかった。ミンス法により単離した膵島において検出された GPR40 mRNA は同一個体由来の膵臓と比べ約20倍の高濃度であった。これらの結果から, ヒト膵臓において GPR40 が膵島に高発現することが明らかになった。また, 単離膵島における GPR40 遺伝子発現は, ヒト膵島に高発現することが知られているスルフォニルウレア受容体 1, グルカゴン様ペプチド-1 受容体, ソマトスタチン受容体遺伝子の発現レベルに匹敵するものであった。

次に, 膵島細胞腫組織を用いた検討を行った。3 例のインスリノーマ全例において高濃度の GPR40 mRNA が検出され, 発現レベルは単離膵島に匹敵していた。一方, グルカゴノーマとガストリノーマでは GPR40 mRNA は検出されなかった。以上の結果から, GPR40 がヒト膵 β 細胞において高発現することが強く示唆された。

GPR40の機能的意義を明らかにする目的で, 膵臓における GPR40 mRNA レベルと種々の代謝パラメーターとの関連を検討した。膵臓における GPR40 mRNA レベルはインスリン抵抗性の指標であるホメオスタシスモデル評価指数(HOMA-R)とは相関しなかったが, 膵 β 細胞機能を反映する insulinogenic index と有意な正の相関を示した($r=0.82$, $P=0.044$)。膵臓における GPR40 mRNA 発現は BMI, 空腹時血糖, 75g 経口糖負荷試験(OGTT) 2 時間血糖値, OGTT におけるインスリン面積(AUC), HbA1c および空腹時血中中性脂肪濃度とは相関しなかった。

以上の結果により, ヒトにおいて GPR40 が膵 β 細胞に高発現していることが証明され, インスリン分泌調節における GPR40 の意義が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

G protein-coupled receptor 40 (GPR40) は齧歯類の膵 β 細胞に高発現し, 中・長鎖脂肪酸によるグルコース応答性インスリン分泌の増強に関与する。本研究で申請者はヒトにおける GPR40 発現並びにその生理的意義を明らかにする目的で,

手術時に得られた新鮮なヒト膵臓および膵島細胞腫組織を用いて GPR40 の遺伝子発現と機能的意義を検討した。検討した 12 症例すべての非腫瘍膵臓組織から GPR40 mRNA が検出された。単離膵島における GPR40 mRNA は同一個体由来の膵臓と比べ約 20 倍の高濃度であった。また、単離膵島における GPR40 遺伝子発現はヒト膵島に高発現することが知られているスルフォニルウレア受容体 1 などの遺伝子発現レベルに匹敵するものであった。3 例のインスリノーマ全例において高濃度の GPR40 mRNA が検出されたが、グルカゴノーマとガストリノーマでは検出されなかった。膵臓における GPR40 mRNA レベルはインスリン抵抗性の指標であるホメオスタシスモデル評価指数 (HOMA-R) とは相関しなかったが、グルコース応答性インスリン分泌を反映する insulinogenic index と有意な正の相関を示した ($r=0.82$, $P<0.05$)。以上の結果により、ヒトにおいて GPR40 が膵 β 細胞に高発現し、インスリン分泌調節に関与する可能性が示唆された。

以上の研究はヒトにおける GPR40 遺伝子の発現および生理的意義の解明に貢献し、インスリン分泌調節機構の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 18 年 3 月 16 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。