京都大学	博士（医学）	氏　名	小鳥　真司
論文題目	GPR119 expression in normal human tissues and islet cell tumors: evidence for its islet-gastrointestinal distribution, expression in pancreatic beta and alpha cells, and involvement in islet function. （ヒト正常組織および膵島細胞腫瘍における GPR119 発現： 膵島および胃・消化管における分布、膵β およびα細胞における発現、膵島機能への関与のエビデンス）		

（論文内容の要旨）

G 蛋白共役型受容体 119（GPR119）は、脂肪酸エタノールアミド、オレオイルエタノールアミドがリガンドと想定される新規の Gs 共役型受容体である。GPR119 は、齧歯類で膵島や消化管で高発現し、糖代謝や摂食制御に関与する可能性が示され、糖尿病や肥満症の治療標的として注目されている。しかし、ヒトにおける GPR119 の遺伝子発現や生理的意義は明らかでない。

本研究では、GPR119 の臨床的意義を明らかにする目的で、ヒト全身の各種組織由来 total RNA（n =3）の RT-PCR により GPR119 遺伝子発現を解析した。更に、手術で得られたヒトの膵臓（n =19）、単離膵島、食道、胃、十二指腸、空腸、結腸（各 n =3）、回腸、肝臓（各 n =2）、およびインスリノーマ、グルカゴノーマ（各 n =2）、膵腺房細胞腫瘍（n =1）、剖検で得られた大脳（n =3）における GPR119 遺伝子発現を検討した。

ヒト全身組織の解析において GPR119 mRNA は、膵臓で最も高濃度に発現し、小腸、結腸および精巣にて発現が検出された。手術および剖検組織の解析では、GPR119 mRNA は膵臓で最も高濃度に発現し、次いで十二指腸、胃、空腸、回腸、結腸でも発現が検出された。一方、食道および肝臓を含めた他の組織では GPR119 mRNA は検出されなかった。

膵臓での GPR119 mRNA 濃度は、膵β 細胞に発現してインスリン分泌調節に関与することが知られる G 蛋白共役型受容体 40（GPR40）mRNA 濃度に匹敵し、グルカゴン様ペプチド-1 受容体（GLP-1R）やスルホニル尿素受容体 1（SUR1）より高濃度に検出された。ヒト単離膵島の GPR119mRNA 濃度は、同一個体由来の正常膵臓組織と比べ約 10 倍以上の濃度であった。

膵島での GPR119 遺伝子発現の由来細胞を探索するため、ヒト膵島細胞腫瘍の GPR119 遺伝子発現と GPR40 遺伝子発現を同時に測定して比較した。2 症例のインスリノーマでは、ヒト単離膵島に匹敵する濃度の GPR119 mRNA と GPR40 mRNA が検出された。一方、2 症例のグルカゴノーマでは、インスリノーマに匹敵する濃度の GPR119 mRNA が検出されたが、GPR40 mRNA は検出されなかった。膵外分泌細胞由来腫瘍の膵腺房細胞腫瘍では、GPR119 mRNA と GPR40 mRNA は共に検出されなかった。

また、マウスインスリノーマ細胞株 MIN6 では、成熟マウスの単離膵島に匹敵する濃度の GPR119 mRNA と GPR40 mRNA が検出されたが、マウスグルカゴノーマ細胞株αTC では、GPR119 mRNA は検出されたが、GPR40 mRNA は検出されなかった。

ヒト膵臓の頭部、体部、尾部、体尾部の間で GPR119 mRNA 濃度を比較したが、有意差は認められなかった。GPR119 の機能的意義を探索する目的で、ヒト膵臓の GPR119 mRNA 濃度と手術前の代謝パラメータの関連を検討すると、ヒト膵臓の GPR119 mRNA 濃度は、インスリン分泌能指標であるインスリノジェニックインデックス（n =10、P=0.004、r=0.817）と HOMA-β（n =14、P=0.043、r=0.547）とに有意に正相関したが、インスリン抵抗性指標の HOMA-IR とは相関しなかった。

以上より、ヒトにおける GPR119 遺伝子の膵島、および食道以外の消化管での発現が証明された。更に膵島のβ細胞とα細胞での発現が示唆された。本研究から GPR119 の膵島機能および消化管機能への関与の可能性が示され、特に高発現する膵島における意義が注目された。

（論文審査の結果の要旨）

G 蛋白共役型受容体 119（GPR119）は Gs と共役し、齧歯類で糖代謝や摂食制御への関与の可能性が示されている。本研究では GPR119 の臨床的意義の解明の目的で、ヒトの全身の各組織、単離膵島、膵島細胞腫瘍における遺伝子発現を検討した。

GPR119 mRNA は、ヒト全身組織の解析では膵臓において最も高濃度に検出され、また食道以外の消化管の胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸においても検出された。膵臓の GPR119 mRNA 濃度は、インスリン分泌調節に関与する G 蛋白共役型受容体 40 mRNA 濃度に匹敵し、GLP-1 受容体やスルホニルウレア受容体 1 より高濃度に検出された。単離膵島の GPR119 mRNA 濃度は同一個体の正常膵臓組織の約 10 倍以上であった。膵外分泌細胞由来の膵腺房細胞腫瘍では GPR119 mRNA は検出されなかったが、インスリノーマ（2 症例）およびグルカゴノーマ（2 症例）でヒト単離膵島に匹敵する濃度の GPR119 mRNA が検出された。マウスのインスリノーマ細胞株 MIN6 とグルカゴノーマ細胞株αTC でも GPR119 mRNA が検出された。これらの解析結果より GPR119 遺伝子のβ細胞とα細胞での発現が示唆された。また、ヒト膵臓の GPR119 mRNA 濃度は、術前に検査されたインスリノジェニックインデックス（r =0.817、p =0.004）と HOMA-β（r =0.547、p =0.043）に有意に正相関した。

以上の研究は、ヒトにおける GPR119 の臨床的意義の解明に貢献し、膵島機能の理解に寄与する所が多い。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 25 年 2 月 6 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。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降