The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Glucotoxicity induces abnormal glucagon secretion through impaired insulin signaling in InR1G cells
Author(s)	桂, 央士
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69400
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　桂　央士

論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	下村 伊一郎
	副　査	大阪大学教授	中神 啓徳
	副　査	大阪大学教授	熊ノ郷 淳

論文審査の結果の要旨

糖尿病において認められるグルカゴン分泌異常はその病態悪化に深く関与し、それゆえ治療標的として大きな意義を有すると考えられるが、その発症メカニズムは未だ不明点が多い。今回、申請者はこれを明らかとすべく、グルカゴン分泌異常のα細胞内在性メカニズムを探索した。まず、単離膵島及びInR1G細胞を用い、高グルコース負荷が高グルコース刺激下でのグルカゴン分泌の亢進という糖尿病と類似したグルカゴン分泌過剰を誘導することを見出した。この条件下においてグルカゴン分泌調節に重要なインスリンシグナルの伝達障害を明らかとし、その背景メカニズムとして細胞内活性酸素の増加及び、ストレス伝達経路であるJNKを同定した。実際に、JNK阻害がインスリンシグナルの回復とともに高グルコース誘導性グルカゴン分泌亢進を抑制すること確認し、その治療学的意義を示している。以上より、申請者は高グルコース負荷によるグルカゴン分泌過剰のα細胞内在性メカニズムとして、酸化ストレス～JNK～インスリンシグナル経路を同定し、これは糖尿病におけるグルカゴン分泌調節異常メカニズム解明の一助となるとともに、新規糖尿病治療アプローチ開発につながると期待されるため、学位に値するものと認める。

[Format-P02]

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	桂　央士
論文題名 Title	Glucotoxicity induces abnormal glucagon secretion through impaired insulin signaling in InR1G cells （InR1G細胞において糖毒性はインスリンシグナル障害を介してグルカゴン分泌異常を誘導する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

膵α細胞から分泌されるグルカゴンは肝糖放出促進作用等を介して、全身のエネルギー恒常性維持において重要な役割を担っている。しかし、糖尿病においてはグルカゴン分泌調節に異常が見られ、高血糖時の抑制不良・過剰が高血糖の増悪を、一方で低血糖時の分泌反応不全が低血糖の遷延を誘導するなどその病態に深く関与する。したがって、グルカゴンは糖尿病の治療標的として重要視されているが、その分泌異常発症メカニズムは未だ不明点が多く、現在解明が求められている。そこで本研究では、グルカゴン分泌異常に関与するα細胞内在性メカニズムを明らかとすべく研究を行った。

〔方法(Methods)〕

8週齢雄性C57B6マウスより単離した膵島に対し糖尿病の高血糖を模した15mM高グルコース負荷を24時間行い、static incubation法でグルカゴン分泌動態を評価した。また、ハムスター由来グルカゴン分泌細胞株InR1G細胞に対し25mM高グルコース負荷を12時間行い、グルカゴン分泌動態及び細胞内シグナル伝達等を評価した。加えて、JNK阻害剤及びDN-JNK発現アデノウィルスによりJNKシグナルを遮断した上で、シグナル伝達及びグルカゴン分泌動態を評価した。

〔成績(Results)〕

単離膵島に対する高グルコース負荷（15mM 、24時間）は、高グルコース（25mM）刺激下でのグルカゴン分泌の亢進という、糖尿病と同様のグルカゴン分泌異常を誘導した。InR1G細胞に対する高グルコース負荷（25mM、12時間）は、単離膵島と同様に高グルコース刺激下でのグルカゴン分泌の亢進を誘導した。この条件下においてグルカゴン分泌調節に重要なインスリンシグナルの、Akt及びその上流PDK1のリン酸化が低下しており、シグナル伝達障害が示唆された。このシグナル障害背景メカニズムとして細胞内活性酸素の増加を見出し、実際にInR1Gに対する酸化ストレス負荷はAktリン酸化低下とともにグルカゴン分泌増加を誘導した。また、ストレス伝達経路であるJNKの酸化ストレス及び高グルコース応答性活性化を見出した。加えて、JNK特異的阻害剤SP600125及びアデノウィルスによるdominant negative JNK発現を用いたJNK阻害は、インスリンシグナルの回復とともに高グルコース誘導性グルカゴン分泌亢進を抑制した。

〔総　括(Conclusion)〕

高グルコース負荷によるグルカゴン分泌過剰の細胞内因性メカニズムとして、酸化ストレス~JNK~インスリンシグナル経路を同定した。