

論文内容要旨

報告 番号	甲 薬 第 226 号	氏 名	山本 清威
学位論文題目	糖尿病におけるプロテインキナーゼ C- δ シグナルと膵ランゲルハンス島からのグルカゴン分泌に関する研究		
<p>糖尿病は持続的な高血糖状態を呈する代謝性疾患である。その 3 大合併症は高血糖に由来するため、血糖の制御は有効な治療戦略となる。これまで、糖尿病の発症機構は膵β細胞からのインスリン分泌不全や全身のインスリン抵抗性であると考えられ、糖尿病治療もインスリン関連機構を標的としたものが中心であった。しかし近年、グルカゴン中心説が提唱され、糖尿病は膵α細胞機能障害によるグルカゴン異常分泌が先行する事により悪化するという考え方に注目が集まっている。プロテインキナーゼ C (PKC)は、様々な生理機能に関与する Ser/Thr キナーゼであり、糖尿病症状と関連することが知られている。例えば、PKC の活性化は膵α細胞からのグルカゴン分泌を亢進する。また、肝臓における PKCδの発現がインスリン抵抗性を引き起こし、網膜では PKCδの活性化が糖尿病性網膜症を引き起こす一因でもある。しかし、グルカゴン分泌に関与するPKCアイソザイムについては不明であり、PKCδの膵α細胞機能に対する影響についても明らかではない。そこで本研究では、streptozotocin (STZ)誘発性糖尿病モデルマウスにおける糖尿病発症後の膵臓を組織学的に解析し、また、PKCδシグナル抑制化合物を用いた PKCδの膵ランゲルハンス島 (膵島)機能に対する影響を検討することで、糖尿病発症および進行における PKCδの関与を明らかにすることを試みた。</p> <p>糖尿病発症後の膵島における PKCδの発現と局在を明らかにするため、STZ 誘発性糖尿病モデルマウスの膵臓組織を用いて蛍光免疫組織染色法により検討を行った。その結果、糖尿病発症前は発現が弱い PKCδとリン酸化 PKCδが、糖尿病発症後では膵島内に強く発現することが明らかになった。また、それらの局在はインスリンの局在とは異なり、グルカゴンとほぼ一致したことから、糖尿病発症後の膵α細胞において PKCδが活性化していることが示唆された。</p> <p>次に、膵島における PKCδの関与を明らかにするため、単離膵島を用いて各種解析を行った。単離膵島を PKC 活性化剤 phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)で刺激したところ、グルカゴン分泌が有意に上昇した。この分泌亢進は、アイソザイム非選択的 PKC 阻害剤 Ro-31-8220 および PKCδ選択的阻害剤 rottlerin により抑制されたが、Ca²⁺依存性 PKC 選択的阻害剤 Go6976 では抑制されなかった。さらに、我々が見出した PKCδシグナル抑制化合物 quercetin もグルカゴン分泌を有意に抑制し、PMA 刺激に伴う PKCδの Tyr³¹¹リン酸化も抑制した。しかし、グルカゴン遺伝子の発現量には影響しなかった。また、quercetin は PMA 刺激に伴うインスリン分泌亢進に影響を及ぼさず、単離膵島にアポトーシスも誘導しなかった。以上のことから、quercetin によるグルカゴン分泌抑制は PKCδシグナル抑制作用によるものであり、インスリンや細胞のアポトーシスの影響ではないことが明らかとなった。</p> <p>本研究結果は、糖尿病の発症および進行後に膵α細胞において PKCδが活性化されたことを示し、PMA による PKCδの活性化は膵島からのグルカゴン分泌を増加させ、その分泌は PKCδシグナル抑制化合物により抑制される事を明らかにした。また、これらの結果は、PKCδシグナルの抑制が糖尿病における過剰なグルカゴン分泌を減少させ、糖尿病症状を改善し得ることも示唆する。従って、PKCδ活性化およびグルカゴン分泌亢進のシグナル伝達経路の詳細な解析は、糖尿病治療における新規治療標的分子の発見につながると考えられた。</p>			