

学位論文抄録

膵 α 細胞から産生されるトランスサイレチン (TTR) の
糖代謝における新規機能の解明
(Novel function of transthyretin expressed in pancreatic alpha
cells in glucose homeostasis)

蘇 宇

Yu Su

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻
代謝・循環情報医学エキスパート育成コース

指導教員

安東 由喜雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻神経内科学

2013年3月

学位論文抄録

[目的] トランスサイレチン (transthyretin: TTR) は、127 個のアミノ酸からなる分子量 13,761 の血清タンパク質であり、肝臓から産生される TTR は血中で四量体を形成し、サイロキシン (T4) 及びレチノール結合蛋白を介したビタミン A 輸送などの機能を有している。近年、膵 α 細胞から産生された TTR がグルカゴンの分泌小胞に共局在することが明らかとなり、TTR と糖代謝との間に何らかの関連がある可能性が示されたが、その生物学的意義はいまだ不明である。本研究では、糖代謝における血糖恒常性維持ならびに血中グルカゴンレベルの制御機構における TTR の生物学的意義を検討し、膵 α 細胞における TTR の新規機能を解明することを目的とした。

[方法] *In vivo* 実験系において、野生型 C57BL/ 6J マウス及び TTR 遺伝子欠損 C57BL/ 6J マウス (TTR KO マウス) を用いたインスリン負荷及び絶食負荷実験を行い、血糖値の変動、血漿グルカゴン濃度、膵臓のグルカゴン含有量、ならびに膵臓のグルカゴンの mRNA 発現レベルを解析した。更に、単離膵島を用いたグルカゴンの含有量及び分泌レベルの解析も行った。*In vitro* 実験系では、膵臓由来細胞株を用いて、TTR siRNA を用いた RNA 干渉、TTR の過剰発現を行い、グルカゴンの発現量を、リアルタイム RT-PCR 法および ELISA 法により、mRNA レベルならびにタンパク質レベルを解析した。

[結果] インスリン負荷実験による急性血糖値低下時の TTR KO マウスは、野生型マウスより低い血糖値を呈し、血漿グルカゴン濃度も低下していた。絶食負荷実験では、インスリン負荷実験の結果と同様に、TTR KO マウスは野生型マウスよりも低い血漿グルカゴン濃度を示した。また、膵臓や単離膵島を用いた解析結果から、TTR KO マウスが野生型マウスより低いグルカゴン含有量を示し、低グルコース培養条件において、TTR KO マウスの単離膵島ではグルカゴン分泌レベルの著明な低下が認められた。更に、TTR KO マウスの膵臓では、グルカゴンの mRNA レベルでの著明な発現量低下が認められ、膵臓由来細胞株を用いた検討結果からも、TTR がグルカゴンの mRNA 発現レベルを制御していることが明らかとなった。

[考察] 膵 α 細胞から産生される TTR は、グルカゴン発現の制御を介して膵臓のグルカゴン含有量を調節しており、低血糖に対するグルカゴンレベルの上昇に重要な役割を果たしている可能性が示された。

[結論] 本研究では、TTR の新規機能として、膵 α 細胞から産生される TTR が、血糖値の恒常性の維持に必須であるグルカゴンの制御を行い、糖代謝において重要な役割を果たしていることを明らかにした。