

【別紙2】

審査の結果の要旨

氏名 橋本 信嗣

本研究は、2型糖尿病におけるインスリン分泌不全メカニズムを解明すべく、血管内皮機能障害を呈する血管内皮細胞特異的インスリン受容体基質（IRS）2欠損（ETIrs2KO）マウスの膵β細胞機能およびインスリン分泌に関して解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. ETIrs2KO マウスおよび野生型マウスにグルコース、グルカゴンおよびアルギニンを負荷し、インスリン分泌能の評価を行った。その結果、ETIrs2KO マウスは野生型マウスに比して何れの刺激物質によるインスリン分泌も減弱していることが明らかとなった。
2. ETIrs2KO マウスおよび野生型マウスより膵島を単離してインスリン分泌を評価した。その結果、何れのグルコース濃度条件下においても両群間に差を認めず、単離膵島を用いたインスリン分泌については、ETIrs2KO マウスと野生型マウスとの間に差を認めないことが明らかとなった。また、膵β細胞におけるインスリン遺伝子（Insulin1 および Insulin2）の発現量、単離膵島のインスリン含量および膵島の大きさを計測したが、両群間に有意な差を認めなかった。
3. ETIrs2KO マウスおよび野生型マウスの膵臓を用いて膵臓灌流実験を行った。その結果、野生型マウスに比してETIrs2KO マウスはインスリン分泌が顕著に低下していることが明らかとなった。以上の結果から、ETIrs2KO マウスで認められたインスリン分泌不全は、膵島そのものの異常ではなく、血管を介した何らかのメカニズムで起こっていることが示唆された。
4. マイクロソフィア法を用いて膵島における血流量の評価を実施した。その結果、ETIrs2KO マウスにおける膵島血流量は野生型マウスに比して、飽食条件下およびインスリン刺激条件下において有意に低下していることが明らかとなった。
5. 低用量のエナラプリルをETIrs2KO マウスに投与したところ、膵島血流量が特異的

に増加し、野生型マウスと同等まで回復することが明らかとなった。さらに、エナラプリル投与下においてグルコース負荷試験を実施したところ、ETIrs2KO マウスのインスリン分泌は野生型マウスと同等のレベルまで回復することが明らかとなった。

以上、本研究では血管内皮細胞における IRS2 発現量低下に伴った膵島血流量の減少が、インスリン分泌不全を発症する原因の1つであることを明らかにした。本研究は、今後血管内皮細胞におけるインスリンシグナル、特に IRS2 を標的分子とした2型糖尿病の発症予防・治療薬の開発にも重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。