

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	小谷紀子
<p>論文審査担当者 主査 内科学 伊藤 裕 小児科学 長谷川 奉延 腫瘍学 佐藤 俊朗 先端医科学 佐谷 秀行 学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：長谷川 奉延 試問日：2020年 2月10日</p>				
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>論文題名：FCoR-Foxo1 Axis Regulates α-Cell Mass through Repression of <i>Arx</i> Expression (FCoR-Foxo1 axis は<i>Arx</i>の発現を制御し膵α細胞量を調節する)</p> <p>本研究において、Foxo1結合蛋白として同定されたFoxoCoRepressor(FCoR)は、アセチル化を介してFoxo1の活性を抑制し、膵α細胞への分化に関わる<i>Aristaless-related homeobox(Arx)</i>の発現を、メチル化を介して抑制することで、膵α細胞量を制御することを認めた。一方で<i>Fcor</i>ノックアウトマウス (<i>FcorKO</i>) では活性化したFoxo1が<i>Arx</i>の発現を亢進し、膵α細胞量は増加することを認めた。また、<i>FcorKO</i>では膵β細胞からα細胞へのconversionを認め、FCoRが膵β細胞の維持に必要であることが示唆された。</p> <p>審査において、<i>FcorKO</i>で認められた膵α細胞量の増加が膵β細胞からα細胞へのconversion、膵α細胞の分化の亢進、あるいは、膵α細胞の増殖のいずれによる寄与が大きいと考えられるかが問われた。膵β細胞からα細胞へのconversionの頻度はグルカゴン陽性細胞の2.5%程度であり、また、α細胞の増殖については細胞増殖マーカーであるKi67で染色される細胞の増加を認めない。したがって、胎生期における<i>Arx</i>の発現上昇によるα細胞への分化誘導の亢進が最も寄与すると考えられると回答された。次にFCoRの胎生期における発現の時期と<i>Arx</i>の発現時期の関係について問われた。本研究において発現時期の詳細の同定はできていないが、<i>FcorKO</i>において胎生15.5日においてすでに<i>Arx</i>陽性細胞の増殖を確認したことから、少なくとも膵内分泌前駆細胞の分化が始まる時期には両者の発現を認めると考える、ただし、胎生期における詳細の解析は今後の課題であると回答された。つづいて成体マウスの膵島におけるFCoRの機能について問われた。FCoRは膵β細胞の維持に必要であり、<i>FcorKO</i>においてインスリン分泌低下を認めるが、成体マウスの膵島におけるβ細胞の機能解析は今後行う予定であると回答された。FCoRの膵島における働きおよび膵島細胞のconversionがヒトにおいても認められるかについても問われた。ヒトにおけるFCoRはまだ同定されておらず、膵島においてマウスFCoR抗体で染色される細胞があることを確認しているのみであり、今後の解析が必要であると回答された。Conversionについては近年ヒトにおける報告があることが回答された。最後に、臨床における本研究の意義について問われた。Foxo1は様々なインスリン感受性臓器において非常に多くの遺伝子の転写活性を制御する。これを可能にしているのが臓器毎に働くFoxo1結合タンパク質である。FCoRは膵島においてFoxo1結合蛋白として同定された初めてのタンパク質であり、FCoRとFoxo1による糖代謝の機能解析を行うことにより、糖尿病の病態解明につながる新たな知見を得ることができると回答された。</p> <p>以上、本研究では膵島におけるFCoR-Foxo1 axisの機能解析を通して<i>Arx</i>の発現および膵α細胞量の制御機構を明らかにしており、今後、膵β細胞のインスリン分泌におけるFCoRおよびFoxo1の関与について解析を進めることにより糖代謝機構のさらなる解明が期待され、有意義な研究であると評価された。</p>				