

氏名	魏 范 研
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 3074 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Cdk5-dependent regulation of glucose-stimulated insulin secretion (Cdk5によるグルコース応答性インスリン分泌制御機構)
論文審査委員	教授 榎野 博史 教授 保田 立二 助教授 大橋 俊孝

#### 学位論文内容の要旨

糖尿病患者において、厳格な血糖コントロールは合併症の発症を防ぐ、あるいは遅らせるために不可欠である。現在、高血糖を改善するためにインスリン分泌を促進する薬剤としてATP感受性K<sup>+</sup>チャンネルを標的とした薬剤が多く使用されているが、低血糖の副作用が問題となっている。本研究では、サイクリン依存性キナーゼ5 (Cdk5) の活性阻害は、高グルコース時のみインスリン分泌を促進することをMIN6細胞および膵島において明らかにした。また、p35ノックアウトマウスにおいても、高グルコース負荷に反応しインスリン分泌が高まることを示した。Cdk5の活性阻害は、β細胞におけるL型電位依存性カルシウムチャンネル(L-VDCC)のグルコース応答性Ca<sup>2+</sup>流入を増加させるが、グルコース刺激をしない場合のCa<sup>2+</sup>の流入には影響を与えなかった。Cdk5によるL-VDCCに対する抑制性の調節は、L-VDCCのαサブユニットのループII-IIIに存在する783番目のセリンをリン酸化する結果と考えられ、これによりSNARE蛋白質への結合が阻害され、最終的にL-VDCC活性が抑制されることが示唆された。以上の結果より、Cdk5/p35がグルコース応答性インスリン分泌を促進するための新たな糖尿病治療薬の薬剤標的となる可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、サイクリン依存キナーゼ5 (Cdk5) の膵臓β細胞における生理機能を解析したものであるが、インスリン分泌機構の新しい細胞内情報伝達分子としてCdk5を同定した。Cdk5は、低血糖を誘発しない新たな糖尿病治療薬を開発する上で重要なターゲット分子となることが示唆され、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。