

氏名	上原 俊介
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博甲第3164号
学位授与の日付	平成18年 3月24日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	ランゲルハンス氏島におけるグルタミン酸作動系による内分泌機能制御機構の解明
論文審査委員	教授 森山 芳則 助教授 杉本 幸雄 教授 三好 伸一

学位論文内容の要旨

膵臓ランゲルハンス氏島（ラ氏島）は血糖調節を司る主要な内分泌器官である。血糖値を上げるホルモンであるグルカゴンを分泌する α 細胞と血糖値を下げるホルモンであるインスリンを分泌する β 細胞に、グルタミン酸受容体や細胞膜型グルタミン酸輸送体が発現し、グルタミン酸がホルモンの分泌を制御していると報告されていたが、それらは矛盾をはらむものであった。これは、グルタミン酸がどこから、どのような刺激により現れるのか、という重要な問題が分かっていなかったためである。小胞型グルタミン酸輸送体(VGLUT)はグルタミン酸分泌に必須であるので、グルタミン酸分泌細胞を探索するのにより指標となる。私は、VGLUTの発現を指標としてラ氏島におけるグルタミン酸分泌細胞を同定し、さらに、分泌されたグルタミン酸によって何が起こるのかを明らかにすることを試みた。

VGLUT2がラ氏島 α 細胞のグルカゴン含有分泌顆粒に発現しており、低グルコース刺激により、グルカゴンとグルタミン酸が化学量論的に共分泌されることが分かった。

β 細胞にイオン型グルタミン酸受容体が発現しており、グルタミン酸がGABAの分泌を促進することを見出した。GABAはグルカゴン分泌抑制作用を持つので、 α 細胞と β 細胞は低グルコース条件下、グルタミン酸とGABAを介してクロストークしていると言える。

α 細胞には代謝型グルタミン酸受容体であるmGluR4が発現していた。グルタミン酸はこの受容体を介して細胞内cAMP量を下げることによってグルカゴン分泌を抑制した

本研究により、ラ氏島においていつ、どこからグルタミン酸が現れ、何をするのか、少なくともその一端が明らかになった。グルタミン酸は低グルコース刺激によりラ氏島 α 細胞からグルカゴンと共に分泌される。そして、オートクライン的及びパラクライン的に機能してグルカゴン分泌を負に制御する。

論文審査結果の要旨

ラ氏島は血糖調節ホルモンの中樞である。このホルモンの分泌調節にグルタミン酸がかかわっている事が長らく推定されていたが、その機構は不明であった。上原はこの問題を解決した。すなわち、グルタミン酸は α 細胞からグルカゴンとともに分泌される。分泌されたグルタミン酸はパラクリンの働き、 β 及び δ 細胞に二次性応答を引き起こし、フィードバック的にグルカゴンの分泌を抑制する。すなわち、全く新しい血糖制御機構を発見するに至った。一連の業績は斯界で高く評価されている。まことにPh.D.論文としてふさわしいものである。