

氏名	木谷光輔
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 3531 号
学位授与の日付	平成20年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	A Cdk5 Inhibitor Enhances the Induction of Insulin Secretion by Exendin-4 Both in Vitro and in Vivo (Cdk5阻害剤は、培養細胞ならびに2型糖尿病モデルマウスにおいてエクセンディン4によるインスリン分泌促進作用を増強する)
論文審査委員	教授 許南浩 教授 榎野博史 准教授 松浦栄次

学位論文内容の要旨

エクセンディン4 (EX-4) は、アメリカドクトカゲから発見されたペプチドで、GLP-1 と高い類似性を有する。EX-4 は、低血糖のリスクが無くインスリン分泌を促進する。サイクリン依存性キナーゼ5 (Cdk5) は、セリン・スレオニン型リン酸化酵素で主に神経系に発現する。最近、Cdk5 はグルコース応答性インスリン分泌を制御していることが報告された。高グルコースの状態の時に Cdk5 を阻害するとインスリン分泌を促進するが、低グルコース時は促進しない。本研究において、Cdk5 阻害剤である R-ロスコピチン (R-ros) が、EX-4 によるインスリン分泌を促進するか *in vitro* ならびに *in vivo* の系で検討した。R-ros は、MIN6B1 細胞において高グルコース条件下では EX-4 によるインスリン分泌促進作用を増強したが、低グルコース条件下では増強しなかった。また R-ros による同増強効果は、2 型糖尿病モデルマウスである db/db マウスにおいても認められた。さらに、EX-4 と R-ros の長期間併用投与は、EX4 単剤投与と比較し同モデルマウスにおける HbA1c を改善した。以上の結果より、EX-4 と R-ros の併用投与は、低血糖の副作用を起こさない 2 型糖尿病の画期的な治療法になることが示唆された。

論文審査結果の要旨

GLP-1 と構造的に類似するペプチドとしてアメリカ毒トカゲから見出された Exendin 4 と Cdk5 の阻害剤は、共に高血糖時のみインスリン分泌を促進するが、その作用点は異なっている。このため木谷光輔君は、両者の併用が低血糖のリスクが少なくかつ効果的な糖尿病治療法になる可能性を考えて、その効果を *in vitro* ならびに *in vivo* で検討した。その結果、Exendin 4 単剤投与と比較して、Cdk5 阻害剤である R-ロスコピチンを同時投与すると、MIN6B1 細胞によるインスリン分泌の増加、db/db マウスの血糖値低下、血中インスリン濃度の上昇がより顕著であることを見出した。また、40 日間の連続投与によって HbA1c レベルが有意に低下することも明らかにした。以上の結果から木谷君は、Exendin 4 と Cdk5 阻害剤の併用が、低血糖発作を起こしにくかつ効果的な血糖制御の処方として有用であると考えている。予備審査委員会は、本研究が糖尿病治療戦略に新たな進歩をもたらす可能性のある重要な知見であると判断した。

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。