

氏名	衛藤弘城
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 5112 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	MafA Is Required for Postnatal Proliferation of Pancreatic β -Cells (MafAは膵 β 細胞の生後の増殖に必要である)
--------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------

論文審査委員	教授 山本和秀 教授 公文裕巳 准教授 近藤洋一
--------	--------------------------

学位論文内容の要旨

転写因子MafAは、インスリンの生合成や膵 β 細胞の成熟において重要な働きを担うとされるが、その機能は依然として不明な点が多い。転写因子MafAが膵 β 細胞の増殖に与える影響およびその標的遺伝子についての解析を行った。方法として、新生児期のMafAノックアウト (KO) マウスについて、野生型 (WT) マウスを対照として、膵 β 細胞増殖における組織学的検討を行った。MafA KOマウス単離膵島の網羅的遺伝子解析を行い、得られた膵 β 細胞増殖に関与する候補遺伝子について、*in vivo*にてmRNAおよびタンパク発現レベルを解析した。また、*in vitro*にて、遺伝子発現やプロモーターに対するMafAの効果や、下流のシグナル伝達因子の解析を行った。その結果、マウス膵島の組織学的解析では、新生児期以降のMafA KOマウスにおける膵 β 細胞/ α 細胞比の低下が顕著であり、MafA KOマウスの β 細胞ではBrdUの取込みが減少していた。網羅的遺伝子発現解析の結果、MafA KOマウス膵島ではプロラクチンレセプター (Prlr) およびサイクリンD2 (Ccnd2) のmRNA発現が著明に低下していた。この結果は、qRT-PCRおよびWestern blotでも確認された。INS-1細胞においてMafAをノックダウンすると、Prlrの発現が低下した。HeLa細胞におけるReporter assayでは、マウスPrlrプロモーターとMafAを共発現させるとプロモーター活性が増強した。Prlrプロモーターには、種を越えて保存されたMafA予想結合部位が複数存在し、この領域の欠損により、MafAによる活性増強は減弱した。以上より、PrlrはMafAの直接の標的遺伝子である可能性が示唆された。INS-1細胞をプロラクチンで刺激すると、プロラクチン濃度依存性に核内のリン酸化Stat5およびCcnd2の発現が上昇し、この効果はPrlrのsiRNAやJak2阻害薬導入により減弱した。

以上より、MafAは出生後の膵 β 細胞の増殖に重要であり、その効果を担う標的遺伝子の有力な候補として、Prlrを同定した。Prlrは、Jak2/Stat5B経路を介して膵 β 細胞増殖に関与している可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究では、転写因子MafAが膵 β 細胞の増殖に与える影響およびその標的遺伝子について解析を行った。

MafA ノックアウトマウスでは膵 β 細胞/ α 細胞比が低下し、細胞増殖も低下していた。網羅的遺伝子解析の結果、プロラクチンレセプター(Prlr)及びサイクリンD2のmRNAの発現が著明に低下していた。INS-1細胞においてMafAをノックダウンするとPrlrの発現が低下した。また、Hela細胞におけるReporter assayではPrlrプロモーターとMafAの共発現によりプロモーター活性が増強した。Prlrプロモーターには種を越えて保存されたMafA結合部位が複数存在し、この領域を欠損するとMafAによる活性増強は減弱した。以上より、MafAは出生後の膵 β 細胞の増殖に重要であり、PrlrはMafAの直接の標的遺伝子であることが同定された。

本研究は、MafAがPrlrを介して膵 β 細胞の増殖に重要な役割を果たしていることを明らかにした点で興味深い。

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。