

氏名	室山 明子
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3166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	膵臓ランゲルハンス氏島 $\delta$ 細胞における新規グルタミン酸受容体の同定と機能
論文審査委員	教授 森山 芳則 教授 土屋 友房 教授 成松 鎮雄

#### 学位論文内容の要旨

膵臓ランゲルハンス氏島(ラ氏島)は、主に $\alpha$ 細胞、 $\beta$ 細胞、 $\delta$ 細胞、F細胞の4種類の細胞から構成され、 $\alpha$ 細胞からグルカゴン、 $\beta$ 細胞からインスリン、 $\delta$ 細胞からソマトスタチン、F細胞から膵ポリペプチドといった血糖調節ホルモンを分泌する内分泌器官である。最近、当研究室では小胞型グルタミン酸輸送体(VGLUT2)が $\alpha$ 細胞のグルカゴン顆粒に局在することを見いだした。そして、低血糖時において、グルタミン酸はグルカゴンと共分泌されることを明らかにした。では、ラ氏島においてグルタミン酸はどのように機能しているのだろうか。

$\delta$ 細胞から分泌されるソマトスタチンは14個のアミノ酸からなるペプチド性ホルモンである。ラ氏島細胞には様々なソマトスタチン受容体が発現し、インスリンとグルカゴン分泌を抑制する。したがって、ソマトスタチンはラ氏島機能において抑制性の制御因子であると考えられる。高血糖時におけるソマトスタチンの分泌メカニズムは $\beta$ 細胞からのインスリン分泌と同様である。しかし、低血糖時においてソマトスタチンがどのように分泌されるか不明であった。私は、低血糖時に $\alpha$ 細胞から分泌されるグルタミン酸が $\delta$ 細胞に作用し、ソマトスタチンの分泌を引き起こすのではないかと考えた。しかしながら、 $\delta$ 細胞にグルタミン酸受容体が発現していることは報告されていない。そこで、私は分子生物学的手法と免疫組織化学的手法を用い、 $\delta$ 細胞においてどのようなグルタミン酸受容体が発現しているか調べた。その結果、これまでに知られていない新規のAMPA受容体(GluR4c-flip)が発現していることを発見した。さらに、AMPA受容体のアゴニストによりソマトスタチン分泌は促進された。また、ソマトスタチン刺激により $\alpha$ 細胞からのグルカゴンとグルタミン酸分泌は抑制された。

以上の結果より、低血糖時において $\alpha$ 細胞から分泌されるグルタミン酸は $\delta$ 細胞のGluR4c-flipを介してソマトスタチン分泌を引き起こした。さらに、分泌されたソマトスタチンが $\alpha$ 細胞に作用しグルカゴン分泌を抑制することが示唆された。つまり $\alpha$ 細胞と $\delta$ 細胞はグルタミン酸とソマトスタチンを伝達物質としてクロストークをし、その結果グルカゴン分泌を調節していると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

ソマトスタチンはラ氏島における機能制御因子である。このペプチドは $\delta$  cellから分泌されるが、その分泌を促進（誘導）する機構は不明であった。室山はこの問題を解決した。そして、この分泌促進を司る全く新しい受容体を発見した。すなわち、 $\delta$  cellからのソマトスタチン分泌は $\alpha$  cellより分泌されるグルタミン酸によりトリガーされる。このグルタミン酸シグナルの受容体はGluR4c-flipという新しいものであった。ソマトスタチンの作動機構を理解する上で大変重要な問題を解決した。まことにPh.D.学位論文としてふさわしいものである。