

氏名	森岡 祐太
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5641号
学位授与の日付	平成29年12月27日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 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	The specific localization of advanced glycation end-products (AGEs) in rat pancreatic islets (ラット膵臓における終末糖化産物 (Advanced glycation end-products: AGEs) の局在解析)
--------	--

論文審査委員	教授 和田 淳 教授 大内淑代 准教授 阪口政清
--------	--------------------------

### 学位論文内容の要旨

終末糖化産物 (Advanced glycation end-products ; AGEs) はグルコースなどの還元糖とタンパク質との間の非酵素的糖化反応によって生成される。AGEs の一種であるグリセルアルデヒド由来 AGEs (Glycer-AGEs) は、糖尿病や動脈硬化など様々な加齢性疾患に関与することが報告されているが、*in vivo* での AGEs の病態生理学的メカニズムはほとんど知られていない。

本研究では、AGEs に対する4種類のポリクローナル抗体を作製し、これらの抗体を用いてラット末梢組織における AGEs の局在を調べた。我々は、Glycer-AGEs およびメチルグリオキサール由来 AGEs (MGO-AGEs) が健常ラットの膵島に存在し、それぞれ膵 $\alpha$ 細胞および $\beta$ 細胞特異的に分布することを見出した。ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットは膵島に顕著な機能障害を引き起こしたが、膵島に残存する $\alpha$ 細胞および $\beta$ 細胞において Glycer-AGEs および MGO-AGEs の局在分布および細胞当たりの発現量は変化していなかった。注目すべきことに、膵 $\beta$ 細胞の MGO-AGEs は、インスリン分泌顆粒に局在していた。これらの結果は、AGE 修飾タンパク質の細胞特異的局在が健常な末梢組織に普遍的に存在し、インスリンの分泌や成熟のような細胞内での生理学的役割に関与することを示唆する。

### 論文審査結果の要旨

最終糖化産物(Advanced glycation end-products; AGEs)の一種であるグリセルアルデヒド由来 AGEs (Glycer-AGEs)は、糖尿病の病態に関与すると報告されているが、その生体内での病態生理学的意義は明らかとなっていない。

本研究は4種類の AGEs に対するポリクローナル抗体を作製し、これらの抗体を用いて Glycer-AGEs およびメチルグリオキサール由来 AGEs (MGO-AGEs)の局在を調べた。健常ラットにおいて Glycer-AGEs は膵 $\alpha$ 細胞に、MGO-AGEs は膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌顆粒に特異的に分布していた。またストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットで残存する膵 $\alpha$ 細胞・膵 $\beta$ 細胞での細胞当たりの発現量は変化がなかった。

委員からはモノクローナル抗体の作製やエピトープの解析について方法論的な指摘があった。本研究から新規モノクローナル抗体の作出法と今後の方向性について具体的な方策が示された。

AGE 修飾タンパクが膵 $\beta$ 細胞のインスリン合成や分泌の細胞内機能に関与していることが示唆され、糖尿病の病態について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。