

G-protein-coupled receptor 40 agonist GW9508 potentiates glucose-stimulated insulin secretion through activation of protein kinase C α and ϵ in INS-1 cells

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-04-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 橋本, 卓也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003692

論文審査の結果の要旨

インスリン分泌機構の解明は、2型糖尿病の発症・治療戦略において重要な課題である。中～長鎖脂肪酸をリガンドとする G タンパク質共益型受容体 40 (GPR40)は、膵β細胞に高率に発現し、グルコース刺激性インスリン分泌を増強させることから、2型糖尿病の新規治療介入標的分子として期待されている。

申請者は、GPR40 作動薬である GW9508 が、インスリン分泌培養細胞である INS-1 細胞において、従来型プロテインキナーゼ C (PKC) (PKC α)と新型 PKC (PKC ϵ) をどのように活性化させるかを、3 mM の低濃度グルコース下、および 20 mM の高濃度グルコース下で検討した。蛍光顕微鏡を用いて、細胞内カルシウム濃度 ([Ca²⁺]_i) 変化の指標となる Fura2 と、PKC の活性化指標である MARCKS-GFP の蛍光強度変化の同時観察、および PKC α -GFP と PKC ϵ -GFP の蛍光強度変化の観察を、3 mM グルコースと 20 mM グルコース条件下で 5 分毎に行った。

低グルコース濃度下では、GW9508 は[Ca²⁺]_i変化とは関係なく、主に PKC ϵ を持続的に活性化させていた。一方で高グルコース濃度下では、GW9508 は[Ca²⁺]_i 上昇に伴う PKC α 、PKC ϵ の一過性活性化を誘導した。そして GW9508 によるグルコース刺激性インスリン分泌の増強効果はいずれの PKC 阻害剤によっても減弱し、特に PKC ϵ 阻害剤においてより減弱した。以上の結果より、GW9508 は PKC ϵ を直接的に活性化させていること、また PKC α や PKC ϵ の一過性の活性化がインスリン分泌に関与していることが示唆された。

以上の成績は、GW9508 が、低グルコース濃度下では PKC α の活性化を誘導せず PKC ϵ のみを活性化させるが、それのみではインスリン分泌の増強には繋がらないこと、一方、高グルコース濃度下では PKC α と PKC ϵ を共に活性化し、両者の同時活性化が GPR40 作動薬によるインスリン分泌増強効果に重要であることを示唆する。これらの所見は、新薬開発に繋がり得るものであり、この点も高く評価される。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 緒方 勤

副査 梅村 和夫 副査 加藤 明彦