

## 菊池 司 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

FoxO1 gain of function in the pancreas causes glucose intolerance, polycystic pancreas, and islet hypervascularization.

(膵臓特異的 FoxO1 の過剰発現は耐糖能障害、膵嚢胞形成、ラ氏島内微小血管の過形成を引き起こす)

PLoS One 7(2): e32249, 2012

Osamu Kikuchi, Masaki Kobayashi, Kosuke Amano, Tsutomu Sasaki, Tomoya Kitazumi, Hye-Jin Kim, Yong-Soo Lee, Hiromi Yokota-Hashimoto, Yukari-Ido Kitamura, Tadahiro Kitamura

### 論文の要旨及び判定理由

転写因子 FoxO1 はインスリンシグナル下流に位置する転写因子であり、膵細胞の発生、分化、増殖に重要な役割を担っていると考えられている。本論文では FoxO1 の膵臓における役割を *in vivo* で検討するために膵臓特異的 FoxO1 トランスジェニック (TG) マウスを作製し、解析を行った。

TG マウスは雄の約 30% で糖尿病を発症した。TG マウスのラ氏島では  $\beta$  細胞量が有意に減少し、糖負荷時の血中インスリン濃度の上昇が障害されていた。TG マウスにおける糖尿病の発症は  $\beta$  細胞量減少によるインスリン分泌不全が原因と考えられた。単離ラ氏島を用いた定量 RT-PCR の結果、TG マウスでは膵  $\beta$  細胞の分化に重要な転写因子 Pdx1 の発現が減少していた。

組織学的解析の結果、TG マウスの膵臓では膵外分泌腺房細胞の顕著な減少と膵管様構造の増加が観察された。膵管様構造の増加に伴い、TG マウスでは膵嚢胞の形成が多発した。原因不明とされている原発性多発性膵嚢胞の発症に FoxO1 が関与する可能性が示唆された。

また、TG マウスのラ氏島では微小血管の増加も観察された。*in vitro* 解析の結果、FoxO1 が血管内皮増殖因子 VEGF-A のプロモーター領域に結合して転写を直接調節することが確認された。

本研究から FoxO1 は膵臓で  $\beta$  細胞のみでなく  $\alpha$  細胞、外分泌腺房細胞、血管内皮細胞、膵管細胞の分化増殖を制御することが示された。また糖尿病の発症と膵嚢胞の形成に FoxO1 が関与する可能性が示唆された。

以上の成績は、FoxO1 の膵臓における多様な生理機能を *in vivo* の系で解明し

たものであり、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成26年1月10日）

審査委員

主査 群馬大学教授（生体調節研究所）  
遺伝生化学分野担当 泉 哲郎 印

副査 群馬大学教授（生体調節研究所）  
遺伝子情報分野担当 山下 孝之 印

副査 群馬大学教授（生体調節研究所）  
細胞構造分野担当 佐藤 健 印

参考論文

1. Hypothalamic Sirt1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice.  
(マウスの視床下部 Sirt1 はレプチン感受性を改善して加齢性の体重増加を抑制する)  
Diabetologia (in press)  
Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti VY, Yokota-Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee-YS, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M, Kitamura T.
2. ATF3 expression is induced by low glucose in pancreatic  $\alpha$  and  $\beta$  cells and regulates glucagon but not insulin gene transcription.  
(低グルコース状態によって膵 $\alpha$ 細胞と膵 $\beta$ 細胞で共に ATF3 の発現が誘導される。ATF3 はグルカゴン遺伝子の転写は制御するが、インスリン遺伝子には関与しない)  
Endocrine Journal (in press)  
Lee YS, Kobayashi M, Kikuchi O, Sasaki T, Yokota-Hashimoto H, Susanti VY, Ido Kitamura Y, Kitamura T.
3. A Critical Role of Fatty Acid Binding Protein 4 and 5 (FABP4/5) in the Systemic Response to Fasting.  
(絶食に対する全身性反応における FABP4/5 の重要な役割)  
PLoS One 8:e79386, 2013  
Syamsunarno MR, Iso T, Hanaoka H, Yamaguchi A, Obokata M, Koitaba

shi N, Goto K, Hishiki T, Nagahata Y, Matsui H, Sano M, Kobayashi M, Kikuchi O, Sasaki T, Maeda K, Murakami M, Kitamura T, Suematsu M, Yoshitotsushima, Endo K, Hotamisligil GS, Kurabayashi M.

4. Miglitol prevents diet-induced obesity by stimulating brown adipose tissue and energy expenditure independent of preventing the digestion of carbohydrates.

(ミグリトールは消化阻害作用とは独立して褐色脂肪の活性化とエネルギー消費の亢進によって食事由来の肥満を防ぐ)

Endocrine Journal 60: 1117-29, 2013

Sasaki T, Shimpuku M, Kitazumi T, Hiraga H, Nakagawa Y, Shibata H, Okamatsu-Ogura Y, Kikuchi O, Kim HJ, Fujita Y, Maruyama J, Susanti VY, Yokota-Hashimoto H, Kobayashi M, Saito M, Kitamura T.

5. Hypothalamic ATF3 is involved in regulating glucose and energy metabolism in mice.

(マウスの視床下部において ATF3 は糖代謝とエネルギー代謝の制御に関与する)

Diabetologia 56: 1383-93, 2013

Lee YS, Sasaki T, Kobayashi M, Kikuchi O, Kim HJ, Yokota-Hashimoto H, Shimpuku M, Susanti VY, Ido-Kitamura Y, Kimura K, Inoue H, Tanaka-Okamoto M, Ishizaki H, Miyoshi J, Ohya S, Tanaka Y, Kitajima S, Kitamura T.

6. Hepatic FoxO1 integrates glucose utilization and lipid synthesis through regulation of Chrebp O-glycosylation.

(肝臓において FoxO1 は Chrebp の O-グリコシレーション調節を介して糖代謝と脂質合成を制御する)

PLoS One 7(10): e47231, 2012

Ido-Kitamura Y, Sasaki T, Kobayashi M, Kim HJ, Lee YS, Kikuchi O, Yokota-Hashimoto H, Iizuka K, Accili D, Kitamura T.

7. FoxO1 as a double-edged sword in the pancreas: analysis of pancreas- and  $\beta$ -cell-specific FoxO1 knockout mice.

(膵臓特異的及び  $\beta$  細胞特異的な FoxO1 ノックアウトマウスの解析から明らかとなった膵臓に対する FoxO1 の両刃の剣の働き)

American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism 302:

603-13, 2012

Kobayashi M, Kikuchi O, Sasaki T, Kim HJ, Yokota-Hashimoto H, Lee  
YS, Amano K,  
Kitazumi T, Susanti VY, Kitamura YI, Kitamura T.

8. Overexpression of FoxO1 in the hypothalamus and pancreas causes obesity and glucose intolerance.

(視床下部・膵臓特異的 FoxO1 の過剰発現は肥満と耐糖能障害を引き起こす)

Endocrinology 153: 659-71, 2012

Kim HJ, Kobayashi M, Sasaki T, Kikuchi O, Amano K, Kitazumi T, Lee  
YS, Yokota-Hashimoto H, Susanti VY, Kitamura YI, Nakae J, Kitamura  
T.