

論文審査の要旨 (甲)

申請者領域・分野 氏名	脳神経科学領域 神経・脳代謝制御学教育研究分野 氏名 佐々木 綾子
指導教授氏名	蔵田 潔
論文審査担当者	主 査 上野 伸哉 副 査 土田 成紀 副 査 鬼島 宏
<p>(論文題目) Uptake of a fluorescent L-glucose derivative 2-NBDLG into three-dimensionally accumulating insulinoma cells in a pholoretin-sensitive manner (三次元的に集積したインスリノーマ細胞への蛍光 L-グルコース誘導体 2-NBDLG のフロレチン感受性取り込み)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>生物の重要なエネルギー源 D-グルコースに緑色蛍光基 NBD を結合した 2-NBDG は、ほ乳動物細胞のグルコーストランスポーター (GLUT) を介して D-グルコースと同様のキネティクスで細胞内に取り込まれる。一方自然界に存在しない L-グルコース を NBD で標識した 2-NBDLG は正常細胞には取り込まれないが、損傷した細胞およびマウスインスリノーマ細胞 (MIN6) に取り込まれることを明らかにした。しかも腫瘍細胞の一つである MIN6 細胞への 2-NBDLG の取り込みは、膜損傷をうけて起こる非特異的な取り込みとは異なることが示唆された。これを証明するため、赤色蛍光基 TexasRed を L-グルコースに結合することで細胞膜不透過性とした誘導体、2-TRLG を開発した。2-TRLG は膜損傷細胞の標識蛍光物質として使用可能であった。MIN6 細胞に 2-NBDLG および 2-TRLG を同時に投与すると、2-NBDLG のみを取り込む細胞群を確認することができた。この結果は、MIN6 は膜損傷による非特異的な取り込みとは異なる独自の L 型グルコース取り込み機構を持つことを示すものである。しかもこの細胞群は、大小不同の核をもつ細胞群であり、2-NBDLG 取り込みを指標として癌細胞と非癌細胞との識別の可能性を示した。この MIN6 が持つ L-グルコース取り込み機構は、Na⁺-free 条件下、またサイトカラシン B 投与下のいずれでも阻害されず、GLUT および SGLT 類の関与は否定的であった。今回の報告では、水チャネルおよび種々の輸送機構阻害活性をもつフロレチンがこの取り込みを抑制できた。従来のグルコース取り込みとは異なる機構が示唆されたが、詳細は今後のさらなる研究が望まれた。これらの新たな知見を利用し、癌の診断・治療への応用およびさらなる研究の発展が強く見込まれる。以上より本研究は学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Human cell 2015.11; DOI 10.1007/s13577-015-0125-3