

氏名(本籍) ^{きむら}木村 ^{ともひこ}友彦 (埼玉県)

学位の種類 博士(医学)

学位授与番号 甲 第 616 号

学位授与日付 平成 27 年 3 月 12 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目 **糖尿病病態進展が抗糖尿病薬による膵β細胞保護効果に及ぼす影響
～糖尿病モデル *db/db* マウスへのピオグリタゾン、リラグルチド短期介入
での検討～**

審査委員 教授 森谷 卓也 教授 中村 隆文 教授 紅林 淳一

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

糖尿病の主な病態として、インスリン抵抗性と膵ラ氏島β細胞の機能障害によるインスリン分泌不全が知られている。糖尿病の発症時には既にβ細胞機能が低下しており、罹病期間が長くなるほど治療効果が弱まることも知られているため、早期に治療介入することが望ましいと考えられるが、病態進展における薬剤によるβ細胞保護効果については十分な解明がなされていない。そこで、肥満糖尿病モデルマウスを用い、生後2つの異なる時期において、2種類の薬剤（ピオグリタゾン・リラグルチド）をそれぞれ投与、あるいは併用し、疾病進展に関わる諸因子の比較検討を行った。血糖代謝の影響を排除するために、2日間という短期の介入とし、パラメーターは体重および生化学データの測定、Laser capture microdissection (LCM)法によるβ細胞の遺伝子発現検討、real time-PCR法による遺伝子発現の定量化を行った。その結果、一部の群で空腹時血糖の改善を認めたが、インスリン値に変動はなかった。細胞分化・インスリン転写因子、増殖関連遺伝子は早期モデルでのみ上昇し、進行期モデルではインスリン・GLP-1受容体遺伝子発現の低下が認められた。アポトーシスは両病期とも介入により抑制される傾向があり、その程度は併用群でより顕著であった。一方、酸化ストレス、小胞体ストレス、脂質合成、炎症については介入による変動はみられなかった。以上の結果から、2種類の薬剤は糖尿病の早期に投与すれば、病態の進行を抑制する遺伝子の発現をより増加させること、病勢が進行した時期に同様の介入を行っても効果が少ないことが明らかになった。アポトーシス抑制の様子は病態進展に影響されなかったが、進行期における薬物治療の効果は限定的なものにとどまっていた。従って、実地臨床においても糖尿病の早期から薬剤介入

を行うべきであることが示唆された。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

最終試験は平成 26 年 12 月 18 日 13 時より約 30 分間実施された。学位申請者から、主論文および学位申請後に Mol Cell Endocrinol 400 巻、2015 年に掲載された長期介入に関する追加研究の内容も含め約 15 分間の説明がなされた後、審査員との質疑応答が行われた。実験手法に関しては、LCM 法ではラ氏島 20~30 個が採取されるためそれら全体を観察し解析したこと、cDNA 合成のためのプライマーは申請者が独自に設定したことなどが説明された。実験に用いたマウスの特性、使用薬剤の投与量などの基本的な質問に対しても適切な解答が得られた。研究結果の解釈と考察については、短期介入モデルでは遺伝子レベルの変化は十分確認できるが形態学的変化が現れにくいこと、使用マウスの 16 週齢は青年期未満とみなされ本実験系は加齢による影響ではなく病態進展の影響を観察するのに妥当であること、アポトーシスへの影響は病態進展に関わらず抑制的に認められる点が学位論文の新知見であること、薬剤による膵への直接的効果と代謝改善に伴う二次的効果を区別して検討ができたことなどについて、委員からの種々の質疑に対して十分かつ丁寧な説明がなされた。但し、 β 細胞に発現する各種遺伝子の発現量の比較については内因性コントロールとの相対的比較にとどまっているため、16 週齢の各種遺伝子発現量の増減を直接明らかにし、さらに早期の薬剤介入が β 細胞数や機能の減少を抑えることを証明するデータが得られれば一層素晴らしく、今後の検討が望まれる。以上、学位論文の内容、プレゼンテーションと質疑応答の結果から、研究領域に関する十分な知識と今後の研究を遂行する十分な能力があること、学問に対する真摯な態度も持ち合わせていることを確認し、審査員合議の結果、本申請者は専攻科目ならびに関連分野の学識と研究遂行能力を有すると判断されたので、合格と判定した。