

京都大学	博士 (医学)	氏名	村上 隆 亮
論文題目	<b>Non-invasive evaluation of GPR119 agonist effects on <math>\beta</math>-cell mass in diabetic male mice using <math>^{111}\text{In}</math>-exendin-4 SPECT/CT</b> ( $^{111}\text{In}$ インジウム標識 exendin-4 SPECT/CT を用いた、糖尿病モデル雄マウスでの GPR119 アゴニストによる膵 $\beta$ 細胞保護効果の非侵襲的評価)		
(論文内容の要旨) <b>【背景と目的】</b> 2型糖尿病は末梢組織におけるインスリン感受性低下と膵 $\beta$ 細胞からのインスリン分泌低下によって生じる慢性高血糖を主徴とする。インスリン分泌不全は膵 $\beta$ 細胞の機能障害と量の減少から構成され、糖尿病治療戦略を考える上でそれぞれの治療が膵 $\beta$ 細胞量に与える影響を明らかにすることは重要である。しかし、膵 $\beta$ 細胞の非侵襲的な定量法は確立されておらず、その経時的変化を調べるのは困難であった。Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)受容体アゴニストであるexendin-4を基本骨格としインジウム( $^{111}\text{In}$ )で標識した、 $^{111}\text{In}$ -exendin-4プローブを用い、single-photon emission computed tomography/computed tomography(SPECT/CT)による <i>in vivo</i> での膵 $\beta$ 細胞量の非侵襲的かつ経時的な観察が試みられてきた。また、不飽和長鎖脂肪酸受容体であるG蛋白質共役型受容体(GPR)119の活性化はインスリン分泌を促進する。このため、新規糖尿病治療薬としてGPR119アゴニストの開発が行われており、一部研究ではGPR119アゴニストは血糖降下作用に加え $\beta$ 細胞増殖を促す可能性が示唆されている。本論文では、糖尿病モデルマウスにおける新規GPR119アゴニストであるDS-8500aによる膵 $\beta$ 細胞量に対する効果を、 $^{111}\text{In}$ -exendin-4 SPECT/CTを用い検討した。 <b>【方法】</b> 5週齢のdb/db雄マウスを、摂餌制限なし・GPR119アゴニスト非投与群(DR-C群)、摂餌制限あり・GPR119アゴニスト投与群(DR+DS群)と摂餌制限あり・GPR119アゴニスト非投与群(DR+C群)に分け、13週齢まで耐糖能評価と併せて $^{111}\text{In}$ -exendin-4 SPECT/CTを撮像した。また、13週齢時に、摘出膵での $^{111}\text{In}$ -exendin-4集積値、膵 $\beta$ 細胞量を含む病理学的な検討を行った。 <b>【結果】</b> 約20%の摂餌制限に加えGPR119アゴニストの投与はdb/dbマウスの耐糖能悪化を抑制した。また、13週齢時のdb/dbマウスにおいて、 $^{111}\text{In}$ -exendin-4 SPECT/CTによる膵SPECT値はインスリン免疫染色を用いた病理学的検討による膵 $\beta$ 細胞量と有意な相関を示した。観察期間中、膵SPECT値は全群で有意に経時的な減少を示したが、9、13週齢時ともにDR+DS群はDR+C群と比較し有意に高い膵SPECT値を認めた。また、13週齢時の膵SPECT値はDR+DS群、DR+C群、DR-C群の順で高値を示し、各群間の比較で有意差を認めた。摘出膵での $^{111}\text{In}$ -exendin-4集積値においても、膵SPECT値と同様の結果であった。13週齢時の病理学的検討でもDR+DS群はDR+C群、DR-C群に比べ有意に高い $\beta$ 細胞量を認め、膵SPECT値と同様の傾向を示した。 <b>【考察】</b> 摂餌制限に加えGPR119アゴニストの投与は、db/dbマウスの膵 $\beta$ 細胞量減少を抑制した。 $^{111}\text{In}$ -exendin-4 SPECT/CTの膵SPECT値による膵 $\beta$ 細胞量評価は、病理学的検討によって裏付けられた。 <b>【結語】</b> GPR119アゴニストは $\beta$ 細胞保護効果を有する。 $^{111}\text{In}$ -exendin-4 SPECT/CTは、膵 $\beta$ 細胞量保護効果を非侵襲的に評価することが可能である。			

(論文審査の結果の要旨)

生体での膵  $\beta$  細胞の非侵襲的な定量法は確立されていない。一方で、GPR119 アゴニストは、血糖降下作用に加え膵  $\beta$  細胞増殖を促す可能性が示唆されている。このため、本論文では、糖尿病モデルマウス(db/db マウス)において GPR119 アゴニストの膵  $\beta$  細胞量に対する効果を、 $^{111}\text{In}$ -exendin-4 SPECT/CT を用い検討した。

5 週齢の db/db 雄マウスにおいて、8 週間の摂餌制限と GPR119 アゴニスト投与は、膵  $\beta$  細胞量の減少を抑制した。また介入 8 週後の  $^{111}\text{In}$ -exendin-4 SPECT/CT による膵 SPECT 値はインスリン免疫染色を用いた病理学的検討による膵  $\beta$  細胞量と有意な相関を示し、膵 SPECT 値による生体の膵  $\beta$  細胞量評価は可能であった。さらに、同一個体で繰り返し撮像した  $^{111}\text{In}$ -exendin-4 SPECT/CT での評価において、摂餌制限のみでは膵 SPECT 値の経時的な減少を認めたが、GPR119 アゴニスト投与によりその減少を抑制した。これらのことから、膵 SPECT 値を用いて経時的な膵  $\beta$  細胞量の推定が可能であった。

以上の研究は、非侵襲的かつ縦断的評価が可能な膵  $\beta$  細胞量評価法の開発および GPR119 アゴニストの膵  $\beta$  細胞保護効果の解明に貢献し、糖尿病学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 ( 医学 ) の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 3 月 2 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。