

京都大学	博士 (医学)	氏 名	山根 俊介
論文題目	GLP-1 receptor agonist attenuates endoplasmic reticulum stress-mediated β -cell damage in Akita mice. (GLP-1 受容体作動薬は Akita マウスにおける小胞体ストレスを介した β 細胞障害を減弱する)		
(論文内容の要旨)			
背景：膵β細胞機能の障害は糖尿病発症の重要な要因であるが、近年、膵β細胞障害機序の一因として小胞体(ER)ストレスが注目されている。一方インクレチンのひとつである glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は、インスリン分泌の増強のみならず、膵β細胞のアポトーシスを抑制し、膵β細胞障害に対し保護的に作用するという報告が多数なされている。本研究では GLP-1 シグナルの増強が、ER ストレスによって惹き起こされる膵β細胞障害に与える効果について検討した。 方法：Akita マウスは、インスリン 2 遺伝子の点突然変異により異常インスリンが増加・蓄積することで、ER ストレスを介したアポトーシスが惹起され、高度の膵β細胞障害を来す自然発症糖尿病モデルマウスであり、ER ストレスのモデルとしても広く用いられている。この Akita マウスに対し、GLP-1 アナログである exendin-4(Ex-4)を 3 週齢から 5 週齢までの 2 週間、24nmol/kg、1 日 2 回腹腔内投与し、血糖値、膵島の形態的変化、ER ストレスマーカーである C/EBP-homologous protein (CHOP) および immunoglobulin heavy-chain binding protein (Bip) の発現、膵β細胞の増殖・アポトーシスに関して、非投与群と比較した。さらに血糖値の改善による膵β細胞保護効果と、膵β細胞における GLP-1 シグナル固有の作用とを区別するため、Akita マウスにフロリジンを投与し、Ex-4 投与群と同等の血糖値に降下させた群で、上記と同様の検討を行った。 結果：Ex-4 投与群では非投与群に比し血糖値の上昇が有意に抑制された。投与群は非投与群に比べ膵島面積・数は高値で、非投与群に見られたインスリン染色陽性領域の染色性低下や形状の崩壊は投与群で抑制されていた。定量的 real time PCR を用いて検討した膵β細胞での CHOP の mRNA 発現量は、Ex-4 投与群で有意に低値であった。また免疫染色により比較した膵島単位面積あたりの CHOP 陽性細胞数も投与群で有意に減少した。TdT-mediated dUTP-biotin nick-end labeling (TUNEL) 染色を用いて膵β細胞アポトーシスを評価したところ、TUNEL 陽性細胞数は Ex-4 投与群で有意に低値であった。Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) 染色による膵β細胞増殖の評価では Ex-4 投与群・非投与群間に有意な差を認めなかった。フロリジン投与群では、Ex-4 投与群で見られた膵島形態・数の維持、ERS マーカー発現の抑制やアポトーシスの減少などの効果は認めなかった。 考察：Ex-4 の膵β細胞保護効果は、ER ストレスの緩和による膵β細胞のアポトーシス抑制を介しており、さらにフロリジン投与群との比較により、この効果が血糖値の改善を介した作用ではなく、膵β細胞における GLP-1 シグナルを介した作用であることが示唆された。			

(論文審査の結果の要旨) 本論文において、小胞体ストレスによる膵β細胞障害を介した糖尿病モデルである Akitaマウスに、エキセンジン-4を投与し、PBS投与群と比較したところ、血糖値の有意な抑制に加え、膵β細胞面積・数の保持、ならびに膵β細胞における小胞体ストレスマーカー (CHOP、BIP) の発現上昇抑制が認められた。一方、sodium-glucose cotransporter (SGLT) の阻害薬であるフロリジン投与により、エキセンジン-4投与群と同等に血糖を低下させた群では、有意な効果は認められなかった。これらの検討により、GLP-1受容体作動薬には膵β細胞の小胞体ストレス緩和効果が認められること、さらにその効果は血糖降下を介したものではなく GLP-1受容体シグナル増強の作用であることが示唆された。 以上の研究は、膵β細胞のアポトーシスならびにその防御機構の解明に貢献し、新たな糖尿病治療薬の開発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、平成 23 年 6 月 13 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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			