

(様式 3号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 近藤 学

### 〔題名〕

GLP-1受容体シグナルの活性化はWolfram症候群モデルマウスにおいて細胞ストレスを軽減し膵ベータ細胞機能を改善する

(Activation of GLP-1 receptor signalling alleviates cellular stresses and improves beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome)

### 〔要旨〕

Wolfram 症候群は *WFS1* 遺伝子変異によって起こる遺伝性疾患であり、インスリン分泌不全による糖尿病と視神経萎縮を主徴とする。膵ベータ細胞機能不全の原因は十分に解明されておらず、特異的治療法は確立されていない。本研究では、*Wfs1*ノックアウトマウス(*Wfs1*KO)を用いて、Wolfram 症候群における膵ベータ細胞機能不全について解析し、glucagon-like peptide-1受容体作動薬(GLP-1RA)が同症候群の糖尿病治療に有用であるか、ヒトでの使用結果も加えて検討した。

GLP-1RAであるリラグルチドを 24 週間投与したところ、Wolfram 症候群患者の血糖コントロールは改善し、必要インスリン量が20%減少した。*Wfs1*KOにおける膵灌流実験では、グルコース刺激によるインスリン分泌第1相とカリウム刺激によるインスリン分泌がそれぞれ53%、59%低下していた。Total internal reflection fluorescence (TIRF) 顕微鏡による解析でも、*Wfs1*欠損膵ベータ細胞ではインスリン開口放出の第1相が 41%低下していた。GLP-1RAである exendin-4 (Ex-4)を併用した膵灌流実験では、グルコース刺激によるインスリン分泌第1相と第2相がそれぞれ 3.9 倍、5.6 倍増幅されていた。4 週間にわたってEx-4を投与した*Wfs1*KOでは、膵ベータ細胞量に変化がないにもかかわらず野生型マウスと同程度のインスリン分泌を認め、グルコース負荷後の血糖上昇が抑制された。*Wfs1*欠損膵ベータ細胞では、Ex-4投与によって酸化ストレスおよび小胞体ストレス関連マーカーの発現が低下していた。

以上の結果から、GLP-1 受容体作動薬は膵ベータ細胞ストレスを軽減し、膵ベータ細胞機能を改善することで Wolfram 症候群における糖尿病の進行を防ぐ可能性があると考えられる。

### 作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	乙 第 1093 号	氏 名	近 藤 学
論文審査担当者	主査教授	中 井 彰	
	副査教授	玉 田 耕 治	
	副査教授	谷 澤 幸 生	
<p>学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)</p> <p>GLP-1 受容体シグナルの活性化は Wolfram 症候群モデルマウスにおいて細胞ストレスを軽減し膵β細胞機能を改善する (Activation of GLP-1 receptor signalling alleviates cellular stresses and improves beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome)</p>			
<p>学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)</p> <p>Activation of GLP-1 receptor signalling alleviates cellular stresses and improves beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome (GLP-1 受容体シグナルの活性化は Wolfram 症候群モデルマウスにおいて細胞ストレスを軽減し膵β細胞機能を改善する)</p> <p>掲載雑誌名 Diabetologia Vol. 61 No. 10 P. 2189-2201 (2018年7月 掲載)</p>			
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>Wolfram 症候群は <i>WFS1</i> 遺伝子変異によって起こり、インスリン分泌不全による糖尿病と視神経萎縮を主徴とする。膵β細胞機能不全の原因は十分に解明されておらず、特異的治療法は確立されていない。本研究では、<i>Wfs1</i> ノックアウトマウス (<i>Wfs1</i> KO) を用いて、Wolfram 症候群における膵β細胞機能不全について解析し、glucagon-like peptide-1 受容体作動薬 (GLP-1RA) が同症候群の糖尿病治療に有用であるか検討した。</p> <p>Wolfram 症候群患者に GLP-1RA であるリラグルチドを 24 週間投与したところ、血糖コントロールは改善し、必要インスリン量は減少した。<i>Wfs1</i> KO における膵灌流実験では、インスリン分泌第 1 相とカリウム刺激によるインスリン分泌が低下していた。Total internal reflection fluorescence (TIRF) 顕微鏡による解析でも、<i>Wfs1</i> 欠損膵β細胞ではインスリン開口放出の第 1 相が低下していた。Exendin-4 (Ex-4) 投与により GLP-1 受容体シグナルを活性化して行った膵灌流実験では、グルコース刺激によるインスリン分泌第 1 相、第 2 相ともに増幅された。4 週間にわたって Ex-4 を投与した <i>Wfs1</i> KO では、膵β細胞量に変化がないにもかかわらず野生型マウスと同程度のインスリン分泌を認めた。<i>Wfs1</i> 欠損膵β細胞では、Ex-4 投与によって酸化ストレスおよび小胞体ストレス関連マーカーの発現が低下していた。</p> <p>以上の結果から、GLP-1RA は膵β細胞ストレスを軽減し、膵β細胞機能を改善することで Wolfram 症候群における糖尿病の進行を防ぐ可能性があると考えられる。</p> <p>本研究は、<i>Wfs1</i> 欠損によるインスリン分泌障害の詳細を明らかにし、Wolfram 症候群における GLP-1RA の有用性について初めて明らかにしたものであり、学位論文として価値のあるものであると認められた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。