

(様式3号)

## 学位論文の要旨

氏名 末富 吏佐

### 〔題名〕

「アドレノメデュリンは自己分泌及び傍分泌機序によって小胞体ストレスから膵β細胞を保護する」

### 〔要旨〕

**背景：**小胞体ストレス（以下ERストレス）は膵β細胞が細胞死に至る過程で主要な役割を果たす。アドレノメデュリン（以下ADM）は、種々の生理学的条件下で臓器保護効果を発揮すること、またチアゾリジン薬には膵β細胞の保護効果があることも知られている。我々は、ピオグリタゾン（以下PIO）がβ細胞死を防ぐ分子メカニズムを解明していく過程でADMが関与していることを見出した。そこで我々は、PIOとの関連性を含めたADM発現調節メカニズムおよび膵島におけるADMの生理的役割について検討した。

**方法：**膵α、β細胞腫瘍株を用い、PIOのADMの発現に対する効果を解析した。ADMおよびADM受容体発現に対するERストレスの影響を明らかにするために、タプシガルジン（以下TG）によって処理されたMIN6細胞を解析した。さらに*Wfs1*を欠損したマウス（以下*Wfs1*<sup>-/-</sup>マウス）および*db/db*マウスの膵島を用いて解析した。ADMの細胞死への保護効果は、MIN6細胞にADMペプチドを添加もしくはADM発現プラスミドを遺伝子導入し、評価した。

**結果：**PIOは膵β細胞のADM産生と分泌を増加させた。TG処理されたMIN6細胞内のADMとADM受容体の発現はともに増加していた。さらに*Wfs1*<sup>-/-</sup>マウスと*db/db*マウスから分離された膵β細胞においても、ADMおよびADM受容体発現は増加していた。また、ADMペプチド添加とADMを過剰発現は、TGが誘導する細胞死からMIN6細胞を保護する効果があることを見出した。

**結論：**PIOは、膵ラ氏島におけるADM分泌の誘導により、ERストレス誘発細胞死から膵β細胞を保護する可能性がある。また、膵β細胞におけるADMシグナル伝達はERストレスに対する自己防御メカニズムの1つである可能性が示唆された。ADMは、糖尿病の新しい治療戦略のひとつとして期待しうるものである。

### 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	甲 第 <b>1573</b> 号	氏 名	末 富 吏 佐
論文審査担当者	主査教授	玉田 耕治	
	副査教授	中井 彰	
	副査教授	谷澤 幸生	
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。)			
アドレノメデュリンは自己分泌および傍分泌機序によって小胞体ストレスから膵β細胞を保護する			
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。)			
Adrenomedullin has a cytoprotective role against ER stress for pancreatic β-cells in autocrine and paracrine manners (アドレノメデュリンは自己分泌及び傍分泌機序により小胞体ストレスを抑制し膵β細胞を保護する)			
掲載雑誌名 Journal of Diabetes Investigation			
第 卷 第 号 P. ~ (2020年 月 掲載予定, 2020 Jan 27. doi: 10.1111/jdi.13218. [Epub ahead of print])			

(論文審査の要旨)

小胞体ストレス (以下ER ストレス) は、膵β細胞が細胞死に至る過程で主要な役割を果たす。一方、アドレノメデュリン (以下ADM) は、種々の条件下で臓器保護効果を発揮すること、またチアゾリジン薬には膵β細胞の保護効果があることも知られている。我々は、チアゾリジン薬であるピオグリタゾン (以下PIO) がβ細胞死を防ぐ分子メカニズム解明の過程でADMの関与を見出し、PIOとの関連性を含めたADM発現調節メカニズムおよび膵島におけるADMの役割について検討した。

まず、膵α、β腫瘍細胞株を用い、PIOのADMの発現に対する効果を解析した。また、MIN6細胞をタプシガルジン (以下TG) 処し、ADMおよびADM受容体発現に対するERストレスの影響を検討した。さらに、*Wfs1*欠損マウス (以下*Wfs1*<sup>-/-</sup>マウス) および*db/db*マウスの膵島を解析した。ADMの細胞死への保護効果は、MIN6細胞にADMペプチドを添加もしくはADM発現プラスミドを遺伝子導入して評価した。

その結果、PIOは膵β細胞のADM産生と分泌を増加させた。TG処理したMIN6細胞内のADMとADM受容体の発現はともに増加した。また、*Wfs1*<sup>-/-</sup>マウスと*db/db*マウスからの単離膵島においても、ADMおよびADM受容体の発現は増加していた。加えて、ADMペプチド添加とADM過剰発現は、TG誘導性細胞死からMIN6細胞を保護した。つまり、PIOは膵島でのADM分泌誘導によりERストレス誘発細胞死から膵β細胞を保護する可能性がある。また、膵β細胞におけるADMシグナルはERストレスに対する自己防御メカニズムの1つである可能性が示唆される。ADM作用への介入は、糖尿病の新しい治療戦略のひとつとして期待しうるものである。

本研究は、アドレノメデュリンが小胞体ストレスから膵β細胞を保護する可能性につい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。

備考 審査の要旨は800字以内とすること。