



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	膵β細胞量増加を目指した新たな2型糖尿病治療法の確立〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	大森, 一乃
Description	配架番号 : 2579
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14264号
Issue Date	2020-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/79447
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kazuno_Omori_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 大森 一乃

	主査	武冨	紹信教授
審査担当者	副査	坂本	直哉教授
	副査	山下	啓子教授
	副査	園下	将大教授

学 位 論 文 題 名

膵 β 細胞量増加を目指した新たな 2 型糖尿病治療法の確立

(Establishment of novel therapeutic approach for type 2 diabetes aimed at increasing pancreatic beta-cell mass)

審査にあたり、まず山下教授からは、第一章についてインスリンにより脂肪肝が悪化する既報はあるか、あればインスリン治療を対照群とするのは適切か、という質問があり、これに対して申請者は短期的なインスリン治療により脂肪肝は改善したという既報があり、今回は逆の結果となった。これは投与期間が今回の検討では 8 週と比較的長期であったためと考えたと答えた。またダパグリフロジンやインスリン グラルギンは現在臨床的に使用出来る薬剤か、臨床的に本研究から患者さんを治療する際に還元できることはあるか、という質問があり、これに対して申請者はダパグリフロジンやグラルギンは現在臨床的に使用出来る薬剤である。高血糖を是正する際、インスリンや SGLT2 阻害薬、その併用療法などの選択肢がある。インスリン単独療法は治療選択肢として短期間では有効かもしれないが、長期的には脂肪肝が悪化するなどの影響が懸念される。その場合は SGLT2 阻害薬を併用し、インスリンの単位数を減少させることで脂肪肝を防ぐ治療戦略が有効である可能性が示唆されると答えた。さらに、第二章では膵 β 細胞特異的グルコキナーゼヘテロ欠損マウス (β Gck^{+/-}) を使用したが、創薬を考えた際に注意する点はあるか。という質問があり、これに対して申請者は、グルコキナーゼ (Gck) は代謝に関連する肝臓や中枢神経、消化管といった様々な臓器に発現があるため、可能であれば膵特異的に効果が出るような薬剤の代謝を考える方が良いのと他の臓器に与える影響についても考慮すべきである。と答えた。このモデルではどの程度 Gck が抑制されているのか、という質問があり、これに対して申請者は遺伝子発現が野生型マウスの約半分になっていると回答した。

坂本教授からは、第一章では Placebo 群の膵 β 細胞は野生型マウスと比べ減少しているのか、Placebo 群の投与前半の体重が他群に比し増加しなかった理由はあるか、という質問があり、これに対して申請者は野生型マウスと比べると db/db マウスではインスリン抵抗性の

増加に伴い膵 β 細胞量が増加する週齢もあるが、10 週では低下していると考え。Placebo 群の体重増加については不明であると答えた。より短期的に投与した場合でも同様な効果が得られるといった知見はあるか。という問いには当科で以前研究されており、4 週間の投与で膵 β 細胞量の増加を認めたと回答した。肝臓のインスリン感受性について Akt のリン酸化シグナルはどうか、という質問があり、これに対して申請者は全身のインスリン感受性についてはインスリン負荷試験 (ITT) では治療群で有意差がないことを確認しているが、肝臓のインスリン感受性は検討していないと答えた。第二章では Gck 活性化薬が臨床試験に進む前にモデルマウスなどでその有効性が示された論文があるか、という質問があり、これに対して申請者は db/db マウスを用いて Gck 活性化薬の効果を現在同教室で検討しているが、短期的には血糖値は低下したが、長期では肝臓での糖取り込みの亢進に伴い脂肪肝が悪化し耐糖能が悪化していたと回答した。

園下教授からは、 β Gck^{+/+}マウスの作成方法について質問があり、申請者は詳細な機序は既報の論文に記載してあるため、参照すると答えた。膵 β 細胞量とあるが、この方法で正確に定量されているのか、例えばインスリン分泌が低下した膵 β 細胞を測定できていない可能性はないか、という質問があり、今回の計測法は一般的ではあるが、その点はリバイスでも指摘があり、複数の切片で検討した上、point count 法という格子点を使った評価法で再度評価したが、同様の結果であったと答えた。

武富教授からは第二章の生存曲線について死因は何か。という質問があり、これに対して申請者は死因について確認は出来ていないが、db/db マウスはインスリン分泌不全のように体重が痩せ死亡する個体が多いのに対し、 β Gck^{+/+}db/db マウスにおいては過体重のまま亡くなっている個体が多いと考える。と回答した。生存曲線について 2 群の差はどのように評価するか、4 群ではどうか、という質問があり、これに対して申請者は db/+マウスと、 β Gck^{+/+}db/+マウスは生存率に差がなかったと回答した。db/db 間での違いはインスリン感受性の違いなのかという質問に対しては ITT では明らかなインスリン感受性の差はなかったと回答した。膵 β 細胞量が増加する一方で癌化の心配はないのかという質問があり、これに対して申請者は週齢を経ても膵 β 細胞量が保たれていることから、癌化の可能性は否定できないと答えた。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。