

審査結果の要旨

| | | | |
|--|------------|--------|----------|
| 報告番号 | 甲 第 1253 号 | 氏名 | 栗田 弥生 |
| 審査担当者 | 主査 | 青木浩樹 | 青木浩樹 (印) |
| | 副主査 | 山本 健 | (印) |
| | 副主査 | 中村 桂一郎 | (印) |
| 主論文題目： A high-fat/high-sucrose diet induces WNT4 expression in mouse pancreatic β -cells (高脂肪/高シヨ糖餌は膵 β 細胞において WNT4 発現を誘導する) | | | |

審査結果の要旨 (意見)

本研究は、耐糖能障害においてこれまであまり注目されていなかったWnt4の役割に着目した点でユニークである。耐糖能障害マウスモデルの作成に始まり、Wntファミリーの発現解析、Wnt4のタンパク発現分布、さらには膵島細胞培養系における介入実験まで、丁寧な論理に基づいて組み立てられ実施された研究である。

高脂肪・高シヨ糖食負荷でWnt4発現が増加し、かつWnt4がインスリン分泌に関与するとの知見は生理学的な観点から興味深く、またインスリンの過剰分泌と膵島細胞の疲弊を特徴とする耐糖能障害の病態生理学的な観点からも興味深い。

質疑応答は論理的かつ的確で、医学博士の学位に値する研究と考えられた。

論文要旨

WNTシグナル伝達経路の調節不全が2型糖尿病の病因に関与していることが報告されている。この研究は、 β 細胞におけるWNTリガンド発現の調節と関連して、膵島機能に対する高脂肪/高シヨ糖(HF/HS)餌の影響を解明するために行われた。

HF/HS餌を与えたマウスは体重が重く、血糖値およびインスリンレベルは標準餌を与えたマウスと比較して高かった。Fzd4、Fzd5、Fzd6、Lrp5、およびLrp6の発現は、HF/HS餌を与えたマウスの膵島において下方制御されたが、Wnt4、Wnt5b、Ror1 および Ror2 の発現はアップレギュレートされた。Wnt4は、 β 細胞において最も豊富に発現されるWNTリガンドであり、その発現はHF/HS餌によって増加した。MIN6細胞において、組換えマウスWNT4タンパクに48時間曝露してもインスリン分泌は変化しなかったが、Wnt4のノックダウンによって有意に減少した。

我々は、 β 細胞におけるHF/HS餌で誘導されるWNT4シグナル伝達の増加が、インスリン分泌の増大および β 細胞増殖の障害に関与することを実証した。

これらの結果は、マウス膵島における β 細胞機能の調節におけるWNT4の本質的な役割を強く示している。