

学位論文審査結果の要旨

所 属	甲 三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態制御医学講座 代謝内分泌内科学分野	氏 名	安間 太郎
審 査 委 員	主 査 伊藤 正明 副 査 伊佐地 秀司 副 査 緒方 正人		
<p>(学位論文審査結果の要旨)</p> <h2>Amelioration of Diabetes by Protein S</h2> <p>著者らは論文において下記の内容を述べている。</p> <p>糖尿病人口は世界中で爆発的に増え続けており、糖尿病有病者数は世界で4億人以上といわれている。いずれの型の糖尿病においても、β細胞のアポトーシスは糖尿病の病態進展の主要な機序であると考えられているが、それを抑制する有用な治療法は未だ確立されていない。また糖尿病の合併症のひとつである糖尿病腎症の進行により末期腎不全となり、透析導入を余儀なくされる患者も多いが、現在の治療では進展抑制に限界があり、根本的な治療方法が必要とされている。</p> <p>プロテインSは、ビタミンK依存性に産生され、補因子として、活性化プロテインC (APC) と共同し、活性型第X因子 (Xa) やトロンビンが形成されることを阻害することで、抗凝固的に作用する抗凝固因子である。近年、プロテインSがTAM受容体 (Tyro3, Axl, Mer) チロシンキナーゼを介して炎症反応、アポトーシス経路を制御することが報告され、様々な細胞や病態モデルでの抗炎症、抗アポトーシス作用が証明されてきた。さらにプロテインSはAkt伝達経路の活性化を介して直接的にアポトーシスを抑制することが報告されている。今回、著者らはプロテインSが抗炎症作用や抗アポトーシス作用を介して糖尿病の病態に対し抑制効果があるのではないかと仮定し、研究を行った。</p> <p>まず、実際の糖尿病患者の血漿プロテインSの濃度を測定した。糖尿病患者における血漿プロテインSの濃度は健常者と比較し低値であり、プロテインSが糖尿病の病態に対し抑制効果があるという仮定に矛盾しなかった。</p> <p>次に動物実験として、ヒトプロテインSを過剰発現させたトランスジェニックマウス及び、野生型マウスを用い、ストレプトゾトシン少量頻回投与により糖尿病を誘発させた。ヒトプロテインS群では、コントロール群と比較し、血糖値、インスリン</p>			

感受性、インスリン分泌能が有意に改善していた。膵組織においては膵島細胞のアポトーシスが有意に抑制され、 β 細胞面積が保たれていた。野生型のストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスに外因性にヒトプロテインSを投与し、膵島細胞のアポトーシスを評価したところ、ヒトプロテインS投与群ではコントロール群と比較して、アポトーシスが有意に抑制された。さらに、MIN6細胞（マウス膵 β 細胞）株を用いて、ヒトプロテインSが、ストレプトゾトシンにより誘発されるアポトーシスを抑制しているかを調べた。その結果、ヒトプロテインSの存在下では、MIN6細胞のアポトーシスが軽減していた。また、肥満2型糖尿病モデルであるdb/dbマウスにヒトプロテインSを投与し、インスリン感受性試験を行ったところ、コントロール群と比較してインスリン抵抗性は有意に改善していた。骨格筋細胞、肝細胞、脂肪細胞を用いたin vitro実験においても、プロテインS存在下でインスリン感受性が有意に亢進していた。

ヒトプロテインSの糖尿病性腎症抑制効果を調べるために、ヒトプロテインS過剰発現マウスおよび野生型マウスに対し、片腎摘出を行った後にストレプトゾトシンにより糖尿病を誘発し、糖尿病性腎症モデルを作製した。腎組織の変化、腎機能を評価したところ、ヒトプロテインS過剰発現マウスでは腎線維化および腎機能障害が有意に軽減されていた。次に野生型のマウスを用いて、片腎摘出後にストレプトゾトシン誘発糖尿病を発症させ、浸透圧ポンプによりヒトプロテインSまたは生理食塩水を投与して腎組織の変化、腎機能を評価した。その結果、ヒトプロテインS投与群で有意に腎線維化が抑制され、腎機能の改善を認めた。

以上の結果から、ヒトプロテインSは膵 β 細胞のアポトーシスを抑制し、インスリン抵抗性を改善することにより糖尿病の病態を改善し、さらに糖尿病腎症の進展を抑制することが示された。膵 β 細胞のアポトーシスの抑制効果は、糖尿病の進展抑制につながる極めて重要な作用であると考えられる。実際の糖尿病患者においてプロテインSの血中濃度が低いことから、プロテインSが糖尿病の病態に対し抑制的に働いている可能性が示唆され、今後、糖尿病治療薬として応用できる可能性があると考えられた。

以上、本論文は、プロテインSは膵 β 細胞のアポトーシスを抑制し、インスリン抵抗性を改善することにより糖尿病および糖尿病性腎症の発症を抑制することを初めて示したものであり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Diabetes

2016 Jul;65(7):1940-51. doi: 10.2337/db15-1404.

著者名

Taro Yasuma, Yutaka Yano, Corina N. D'Alessandro-Gabazza,
Masaaki Toda, Paloma Gil-Bernabe, Tetsu Kobayashi, Kota Nishihama,
Josephine A. Hinneh, Rumi Mifuji-Moroka, Ziaurahman Roeen, John Morser,
Isaac Cann, Motoh Iwasa, Yoshiyuki Takei, Esteban C. Gabazza