

別紙 1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 栗本 隼樹

論 文 題 目

Deficiency of WFS1 leads to the impairment of AVP secretion under dehydration in male mice

(WFS1 の欠乏は脱水下の雄性マウスにおいて AVP 分泌の障害を誘導する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

小池晃彦 

名古屋大学教授

委員

勝野 雅央 

名古屋大学教授

委員

室原豊明 

名古屋大学教授

指導教授

有馬 寛 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

Wolfram 症候群は Wfs1 遺伝子を主要な原因遺伝子とし、糖尿病、中枢性尿崩症など多彩な症状を呈する。糖尿病の発症に関しては、複数の検討から小胞体ストレスとの関与が示唆されているが中枢性尿崩症に関しては未だ不明である。今回、Wfs1 ノックアウト(KO)マウスを用いた中枢性尿崩症における表現型の解析と、視床下部の視索上核、室傍核における遺伝子発現の変化について解析が行われた。Wfs1 KO マウスは間歇的脱水負荷を 20 回繰り返すと野生型マウスに比較して脱水中の尿量が多く、尿中バソプレシン(AVP)濃度と尿浸透圧が低値となり AVP 分泌不全状態を呈した。また、20 回脱水後の Wfs1 KO マウスの視索上核、室傍核における BiP mRNA 発現は同負荷後の野生型マウスよりも有意に増加していた。Wfs1 KO マウスは間歇的脱水負荷で生じる小胞体ストレスの増加に伴い AVP 分泌不全を呈することを明らかにした。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. WFS1は小胞体に存在する9回膜貫通型の膜蛋白である。小胞体膜上で細胞内のCa恒常性維持に働いていると報告がある。膵β細胞ではインスリン分泌顆粒にも存在し、WFS1の欠損が顆粒内酸性化障害を来すことが報告されている。また、WFS1は小胞体膜上でATF6αと複合体を形成し、ATF6αをプロテアソーム系に誘導・分解することで、その量を調整しており、WFS1が欠損すると、ATF6αの下流のシグナルが不適切に活性化し続ける。
2. 小胞体ストレス増加に対して小胞体ストレス応答が適切に機能できなければ、合成されたタンパクは、正しくフォールディングできずに小胞体から成熟したタンパクとして出ていかない。そのような状態は細胞死に至らない段階でも、細胞の機能障害としてホルモン分泌不全を招くと考えられる。
3. BiPの発現量の増加は小胞体ストレスマーカーの一つとして小胞体ストレスの増加を示唆している。一方でAVPニューロンは、自由飲水下でも水バランスのホメオスタシス維持のためにタンパク質の折り畳みやAVP合成が盛んであり、基礎状態においてもBiP mRNAの強い発現を認めている。AVPニューロンは絶えず小胞体ストレスにさらされており、その機能維持におけるBiP増加の重要性が示唆される。本研究で認められたBiP mRNAの上昇はWFS1の欠損によるATF6αの増加を介したBiPの増加を観察している可能性も考えられた。

本研究は WFS1 の欠損が視床下部の AVP ニューロンへ与える影響を検討し、Wolfram 症候群の中枢性尿崩症の病態形成における重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	栗本 隼樹
試験担当者	主査	小池晃彦		副査 ₁
				勝野雅央 
	副査 ₂	室原豊明		指導教授
				有馬寛 
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. WFS1タンパクの構造と機能について 2. 小胞体ストレス増加によりホルモン分泌不全に至るメカニズムについて 3. BiPの発現量増加の意義について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、糖尿病・内分泌内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				