

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士 (医 学)      氏 名 森川 俊太郎

	主査	教授	渥美 達也
審査担当者	副査	教授	畠山 鎮次
	副査	教授	廣瀬 哲郎
	副査	教授	山下 啓子

### 学 位 論 文 題 名

乳児糖尿病をきたす重症 Wolfram 症候群の発症機序に関する研究

(Studies on the pathogenic mechanism of severe Wolfram syndrome which causes infantile diabetes mellitus.)

本論文の研究対象である Wolfram 症候群は、非自己免疫性のインスリン依存性糖尿病、中枢性尿崩症、視神経萎縮、感音性難聴を主徴とする希少難治性の遺伝性疾患である。

本研究では、Wolfram 症候群の病因となる変異 *WFS1* が、*SERCA2b* の発現を抑制することを示した。細胞-小胞体内  $Ca^{2+}$  の恒常性維持と、小胞体ストレス反応 (UPR) における *WFS1* の新たな役割を同定し、また、ヘテロ接合性の変異 *WFS1* が優性阻害効果を来す機序と、Wolfram 症候群が早期に発症する機序に新たな知見を加えた。

学位審査にあたり、副査の山下啓子教授から、①Wolfram 症候群における *WFS1* の *de novo* 変異の頻度、②胎児期の発育が障害されていない理由についての質問があった。廣瀬哲郎教授からは①優性阻害効果をきたす機序、②内因性 *WFS1* の影響を検討する必要性、③今後は電子顕微鏡を用いて *WFS1* の細胞内局在を検討してはどうか、また、④*SERCA2b* のタンパクの発現量もみるべきではないのかという提案があった。畠山鎮次教授からは、①*WFS1* の発現部位の特異性と表現型の特異性についてはどう説明できるのか、②ウェスタンブロットで確認した *WFS1* (p. Q194X) -FLAG はタンパク発現量が低下して見える理由、③遺伝学的に両親の性腺モザイクである可能性は否定する必要はないのかという質問があった。また、今後の方針に関して、①患者由来の細胞で内因性 *WFS1* の発現量を検討すべきである、②ATF6 の分解能についての検討すべきである、③*SERCA2b* の発現量が落ちたメカニズムを検討すべきであるという提案があった。主査の渥美達也教授からは、①*WFS1* の発現量の差だけで臓器特異的な症状を説明できるのか、②*WFS1* のトランスジェニックマウスではどのような症状を来すのか、③ミトコンドリア機能への影響はないのか、④本研究を進めることによって今後どのような形で臨床の役に立つのかという質問があった。申請者は、いずれの質問に対しても、自身の実験結果や知見、関連論文などを引用して、それぞれ適切に回答した。

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。