

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 三村俊哉

論 文 題 目

Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor anagliptin facilitates restoration of dextran sulfate sodium-induced colitis

(ジペプチジルペプチダーゼ4阻害薬アナグリプチンはデキストラン硫酸ナトリウム誘発腸炎での病変の修復を促進する)

論文審査担当者

主 査 委 員

名古屋大学教授

大橋 二郎



名古屋大学教授

委 員 小寺 泰弘



名古屋大学教授

委 員 中村 孝弟



名古屋大学教授

指導教授

後 藤 秀 実



論文審査の結果の要旨

炎症性腸疾患には難治例が数多く存在し、長期投与に適した新たな治療法の開発が必要である。2型糖尿病の治療薬であるDipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬には、腸管上皮増殖作用を持つペプチドホルモンであるGlucagon-like peptide-2 (GLP-2) の作用増強を介して、炎症性腸疾患に何らかの治療的効果を示す可能性がある。しかし、その点については十分明らかになっていない。本研究では選択的DPP-4阻害薬アナグリプチンの、炎症性腸疾患の動物モデルであるDextran sulfate sodium (DSS)誘発腸炎に対する効果を評価した。本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. DSS誘発腸炎の急性期の体重減少率、Disease activity index (DAI)、大腸病理組織所見、組織myeloperoxidase活性にアナグリプチン投与群と非投与群との間の有意差は無かった。一方、DSS誘発腸炎の回復期において、体重減少率、DAI、大腸病理組織所見がアナグリプチン投与群で有意に改善した。腸管上皮の増殖をKi67免疫染色陽性率で評価した所、アナグリプチン投与群で有意に上昇していた。以上の所見よりアナグリプチンのDSS腸炎への作用は急性炎症の抑制ではなく、粘膜増殖を促進し、障害された粘膜の修復を高める事により発揮されると考えられる。

2. 血漿と大腸組織のDPP-4活性が有意に低下したアナグリプチン投与群では、血中の活性型GLP-2の濃度が上昇したと推定される。GLP-2の腸管上皮増殖作用に重要とされるInsulin-like growth factor -1(IGF-1) のmRNAの発現はアナグリプチン投与群で増加の傾向であった。IGF-1は構造的にDPP-4の切断を受けるペプチドなので、腸管局所のIGF-1シグナルは、mRNAの発現以上に増強された可能性が考えられる。

3. 選択的DPP-4阻害薬は有害事象の発生率が低く、長期服用も可能な薬剤である。仮に2型糖尿病ではない患者が内服しても低血糖等の重大な副作用が生じる可能性は低いと考えられる。選択的DPP-4阻害薬が人間の炎症性腸疾患に治療効果を持つかを明らかにするには、さらなる臨床研究を要する。本研究は、選択的DPP-4阻害薬が炎症性腸疾患の治療に応用できる可能性を示唆す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。