

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 松下 正伸

論 文 題 目

Small intestine morphology and recovery after drug-induced colitis in proglucagon-derived peptides knockout mice

(プログルカゴン由来ペプチドノックアウトマウスにおける小腸形態と薬剤誘発性腸炎後の回復についての検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小寺 泰弘 


名古屋大学教授

委員

中村 孝男 

名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

指導教授

後藤 永年 

論文審査の結果の要旨

GLP-2 遺伝子を含むプログルカゴン遺伝子をノックアウトしたマウスを使用し、GLP-2 を含むプログルカゴン由来ペプチド (PGDPs) が欠損した状況での小腸及び大腸の組織学的形態と、薬剤誘発性腸炎における回復過程への影響を検討した。結果、PGDPs 欠損マウスにおいて、小腸の形態に変化は見られなかった。しかし薬剤誘発性腸炎においては、臨床スコア及び%体重に差は認めなかったが、病理学的には PGDPs 欠損マウス群において炎症の遷延が認められた。今回の結果は、腸管における GLP-2 欠損の影響、表現型についての初めての検討であったが、薬剤性腸炎において病理学レベルでの差が生じていた点については、原因及びメカニズムについての更なる検討が必要であると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 腸炎実験モデルの一つである齧歯類の DSS 腸炎では、主に大腸が傷害される。今回の検討では下部小腸も病理評価の対象としていたが、小腸末端においても軽度の炎症が腸炎の極期に観察されていた。しかし病理学的スコアは大腸程強い炎症ではないことを示していた。GLP-2 の小腸への作用を検討するためには、小腸の炎症モデルであるインドメタメシン腹腔内注入による検討も有用であると考えられた。
2. PGDPs 欠損マウスの表現型については、致死的ではなく、生育及び繁殖が可能であった。生後 4 週から 6 週程度までの時点では外観に差はなく行動様式にも差はないが、PGDPs^{-/-}は体重が増加しやすく、成体となった場合やや粗暴であり、繁殖及び幼体の飼育に適していなかった。欠損している PGDPs として、GLP-1 及び GLP-2 及びその他のペプチドである、グリセンチンやオキシトモジュリン、これらの欠損が影響している可能性が考えられた。
3. GLP-2 レセプター欠損マウスにおいては、絶食後の食事再投与における小腸絨毛増殖反応が低下するとの報告、小腸大腸の薬剤性傷害が悪化し致死率も増加するとの報告がある。今回の GLP-2 欠損マウスの薬剤誘発性腸炎における結果との整合性を考えると、GLP-2 以外の物質が代償的に GLP-2 レセプターを作動させている可能性があり、この点については更なる検討が必要である。

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	松下 正伸
試験担当者	主査	小寺泰弘	中野 勲	長岡好規
	指導教授	後藤 秀宇		

(試験の結果の要旨)

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。

1. DSS腸炎における腸管の傷害部位と特徴について
2. プログルカゴン遺伝子ノックアウトマウスの表現型について
3. GLP-2レセプター欠損マウスの既存の報告とそれとの比較について

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、消化器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。