

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 川久保 充裕

論 文 題 目

Dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevents
 nonalcoholic steatohepatitis-associated liver fibrosis and
 tumor development in mice independently of its anti-diabetic effects

(Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬は抗糖尿病効果とは独立して
 非アルコール性脂肪肝炎に伴う肝線維化や肝腫瘍形成を抑制する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

小池晃彦 

主 査

委員

名古屋大学教授

葛谷雅文 

委員

名古屋大学教授

室原豊明 

委員

名古屋大学教授

有馬寛 

指導教授

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

メラノコルチン4型受容体を欠損するマウス (MC4R-KO) に高脂肪高蔗糖食を与えると、ヒト非アルコール性脂肪肝炎 (NASH: nonalcoholic steatohepatitis) と酷似する表現型を示す。本モデルを用いて、Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬の1種であるアナグリプチンが NASH および肝細胞癌形成を抑制する事を明らかにした。これまで、DPP-4 阻害薬の NASH に対する効果が直接的か、全身の糖代謝の改善に伴う間接的なものかの区別は困難であったが、本研究において、アナグリプチンは糖脂質代謝と独立して、炎症や線維化、腫瘍の進展に対して抑制効果を有する事を初めて明らかにした。さらに、作用点として肝細胞死とマクロファージの活性化に着目したところ、アナグリプチンは肝細胞死に影響を及ぼさなかったが、アナグリプチン投与による血中 GLP-1 濃度の上昇と GLP-1 によるマクロファージの炎症抑制効果が認められた。即ち、GLP-1 による NASH 進展抑制の可能性が示唆された。

本研究に対して、以下の点を議論した。

1. これまでのマウス NASH モデルは必ずしも肥満、脂肪肝を背景としないモデルや NASH 形成まで 1 年以上を有するモデルであったが、本実験で用いたマウスモデルはヒトと類似した肥満・脂肪肝を背景とし、20 週間で NASH 病変を呈する点で、これまでのモデルより NASH 研究に適したモデルであると考えられる。

2. ヒトにおいても DPP-4 阻害薬は肥満の糖尿病患者への効果は弱いとされており、本実験におけるマウスモデルも病的な肥満を呈し、ヒト肥満糖尿病患者と同様に、重度のインスリン抵抗性と高インスリン血症を来している事に起因すると考えられる。

3. 本研究では、培養実験において、マクロファージに対するアナグリプチンの直接的な作用は確認できなかった。一方、ヒト NASH 症例や他のマウス NASH モデルでも認められる hepatic crown-like structures (hCLS; 細胞死に陥った肝細胞をマクロファージが貪食、処理する像で、肝線維化の起点となる) に着目すると、hCLS を形成する CD11c 陽性マクロファージの細胞表面には、CD11c 陰性マクロファージと比較して DPP-4 が高発現することが報告されている。さらに、培養細胞を用いた検討では、DPP-4 が CD11c 陽性マクロファージの炎症系サイトカイン発現を亢進させ、CD11c 陰性マクロファージの抗炎症サイトカイン発現を抑制することが報告されている。これらは、DPP-4 阻害薬が NASH を直接的に抑制しうる可能性を示唆するものである。

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	川久保 充裕
試験担当者	主査	小池晃彦	副査 ₁	葛谷雅文
	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. これまでの NASH マウスモデルと本実験のマウスモデルの違いについて 2. DPP-4 阻害薬が糖代謝に影響を与えなかった理由について 3. DPP-4 阻害薬の GLP-1 を介さない直接的な NASH への影響について <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>				