




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 (課)・論	第472号	氏名	藤原貫為
審査委員会委員		主査氏名	大橋京一 
		副査氏名	伊奈啓輔 
		副査氏名	徳丸治 
<p>論文題目：Intraportal administration of DPP-IV inhibitor regulates insulin secretion and food intake mediated by hepatic vagal afferent nerve in rats. (DPP-IV阻害薬門脈内投与による求心性迷走神経を介したインスリン分泌および摂食に与える影響)</p> <p>論文掲載雑誌名： Journal of Neurochemistry</p> <p>論文要旨： 本研究はDepeptidyl peptidase IV (DPP-IV)阻害薬の門脈内投与によるGlucagon like peptide-1 (GLP-1)の増加により生ずる生理活性であるインスリン分泌、摂食量の変化、視床下部神経ヒスタミン代謝回転と求心性迷走神経との関与を明らかにするために本研究を行った。 本研究は次の4実験を実施した。雄性SDラットに腹腔内または門脈内にDPP-IV阻害薬を投与し、門脈血並びに末梢血中GLP-1濃度を測定した(実験1)。迷走神経肝臓枝切断術を施行した群(VgX)に門脈内または腹腔内にDPP-IVを投与し、ブドウ糖経口投与後の血糖値、インスリン値を測定した(実験2)。門脈内、腹腔内DPP-1阻害薬の摂食量の変化がVgXにより影響するかについて検討した(実験3)。門脈内、腹腔内DPP-1阻害薬をVgXに投与後、視床下部のヒスタミン代謝物であるt-MHを測定し、視床下部内神経核におけるc-fosの発現を検討した(実験4)。 DPP-1阻害薬の門脈内投与により門脈血GLP-1濃度が一過性に上昇したが、末梢血では変化を認めず、腹腔内投与ではいずれも変化を認めなかった。DPP-1阻害薬投与後のブドウ糖負荷で認められた血糖値の低下、インスリン分泌促進作用はVgXでは有意に減弱すると共に、DPP-1阻害薬投与後の摂食抑制効果を減弱させた。これらの効果はDPP-1阻害薬の腹腔内投与では認められなかった。さらに、DPP-1阻害薬の門脈内投与により、視床下部のt-MHは有意に増加すると共に、脳内諸神経核におけるc-fos発現も有意に増加したが、VgXによりこれらの増加は消失した。 DPP-1阻害薬の門脈内投与による摂食抑制作用、糖代謝改善作用は肝門脈求心性迷走神経を介し生じ、中枢ヒスタミン系が一部関与している事を示した。</p> <p>本研究はDPP-1阻害薬における門脈の役割を明らかにすると共に、摂食抑制作用、糖代謝改善作用の中枢での機序を明らかにした研究であり、審査委員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 藤原 貫為

論 文 題 目

Intraportal administration of DPP-IV inhibitor regulates insulin secretion and food intake mediated by the hepatic vagal afferent nerve in rats.

(DPP-IV阻害薬門脈内投与による求心性迷走神経を介したインスリン分泌および摂食に与える影響)

要 旨

【諸言】 Glucagon like peptide-1 (以下 GLP-1) はインスリン分泌促進作用、摂食抑制作用等を有することが知られており、Dipeptidyl peptidase-IV (以下 DPP-IV) 阻害薬によりその血中濃度は上昇する。GLP-1 は血流を介した液性因子として直接的に作用するだけではなく、迷走神経を含む自律神経系を介し中枢において作用発現することが知られており、GLP-1 の摂食抑制作用の一部は視床下部に存在する神経ヒスタミン (以下 HA) を介することが示されている。そこで本研究では、DPP-IV 阻害薬の門脈内投与によるインスリン分泌や摂食量の変化および視床下部 HA の代謝回転を解析し、これに求心性迷走神経がどのように関連しているのかを検討した。

【研究対象および方法】 8~10 週齢雄性 SD ラットを迷走神経肝臓枝切断術群 (以下 VgX)、シャム手術群 (以下 Sham) に分けて各々手術を行い門脈内にカテーテルを留置し、反対側を体外に固定した。

<実験1> Sham において腹腔内または経カテーテル的に門脈内より DMSO と DPP-IV 阻害薬を投与

し、門脈血および末梢血中 GLP-1 濃度を経時的に測定した。<実験 2> VgX および Sham に対して、門脈内または腹腔内に DMSO と DPP-IV 阻害薬を投与した後、ブドウ糖液を経口摂取させ、血糖値とインスリン値を測定した。<実験 3> 12 時間絶食後、VgX および Sham に対して、門脈内または腹腔内に DMSO と DPP-IV 阻害薬を投与し、投与 1, 12, 24 時間後の摂食量を測定した。<実験 4> 門脈または腹腔内に DMSO と DPP-IV 阻害薬を VgX および Sham に投与、1 時間後に断頭し視床下部を採取、homogenate したのち HPLC にて tele-methylhistamine (以下 t-MH) 含有量を測定した。<実験 5> 門脈内へ DMSO または DPP-IV 阻害薬を VgX および Sham に投与し、1 時間後に視床下部を採取、免疫染色にて脳内諸神経核における c-fos の発現を検討した。

【結果】<実験 1>DPP-IV 阻害薬の門脈内投与後、早期において門脈血 GLP-1 濃度の有意な上昇を認めたが末梢血では変化を認めず、DPP-IV 阻害薬の腹腔内投与では、門脈血および末梢血 GLP-1 濃度ともに有意な変化を認めなかった。<実験 2>DPP-IV 阻害薬の門脈内投与により、Sham では血糖改善、インスリン分泌促進作用を認めたが、VgX ではその作用は減弱した。腹腔内投与では両群とも上記作用は認めなかった。<実験 3>DPP-IV 阻害薬の門脈内投与後、早期において Sham では摂食抑制効果を認めたが（腹腔内投与では認めず）、VgX ではその効果は減弱した。<実験 4>Sham では、DPP-IV 阻害薬の門脈内投与により t-MH の増加を認めたが（腹腔内投与では認めず）、VgX ではその増加作用が減弱した。<実験 5> Sham において DPP-IV 阻害薬の門脈内投与により、脳内諸神経核における c-fos の発現が有意に増加したが、VgX ではその増加作用が減弱した。

【考察】DPP-IV 阻害薬の門脈内投与により、摂食抑制および糖代謝改善効果を認めたが、迷走神経肝臓枝切断によりその効果は減弱した。このことから門脈血 GLP-1 濃度が局所的に上昇することにより、そのシグナルが同領域における迷走神経求心性線維により感受され、中枢神経に伝達されることで作用発現するものと推測された。摂食抑制効果についてはヒスタミン神経を含め脳内諸神経核が活性化され、従来の視床下部を介した摂食制御経路によるものが想定された。一方、糖代謝改善効果については迷走神経を含む自律神経系遠心路の関与が報告されており、今回の実験結果を考慮すると、門脈血で増加した GLP-1 が求心性迷走神経を刺激し、さらに中枢神経を介して膵臓への遠心性自律神経を刺激して、膵臓からのインスリン分泌を促進させている可能性が示唆された。

【結語】DPP-IV 阻害薬による摂食抑制作用と糖代謝改善作用は、ともに肝門脈域由来の迷走神経が関与するが、その作用発現には中枢において別々の経路を介する可能性が示唆された。