



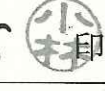
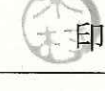


学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第507号	氏名	嶋崎 貴信
審査委員会委員	主査氏名	嶋崎 英士	
	副査氏名	小林 隆志	
	副査氏名	木村 俊秀	
<p>研究題目：The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor des-fluoro-sitagliptin regulates brown adipose tissue uncoupling protein levels in mice with diet-induced obesity (DPP 阻害薬 des-fluoro-sitagliptin は食餌誘導性肥満モデルマウスにおける褐色脂肪細胞の脱共役蛋白を制御する)</p> <p>論文掲載雑誌名：PLOS ONE</p> <p>論文要旨：</p> <p>本研究は、DPP-4 (Dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬の一つである des-fluoro-sitagliptin (DFS) が、食餌誘導性肥満モデルマウスに体重増加抑制をもたらす機序について検討したものである。</p> <p>方法としては、DFS を食餌誘導性肥満モデルマウスに4週間投与し、体重推移、血清グルコース、インスリン、中性脂肪、遊離脂肪酸濃度、白色脂肪組織重量、そして肝臓と骨格筋組織の中性脂肪濃度を測定した。また、DFS 投与下の酸素消費量と呼吸商、褐色脂肪組織の PPAR-α、PGC-1α、UCPs 発現、骨格筋における PPAR-α と UCP3 発現を調べた。次に、DFS 投与下で GLP-1 受容体拮抗作用のある exendin (9-39) を追加し、体重推移、褐色脂肪細胞と骨格筋組織の蛋白発現を比較した。さらに、DFS 投与による視床下部におけるプロオピオメラノコルチン (POMC) の蛋白発現やメラノコルチン (MC) 4 受容体欠損マウスに2週間 DFS を投与し、体重推移、褐色脂肪細胞と骨格筋組織の蛋白発現を比較した。</p> <p>結果としては、DFS 投与群では非投与群に比べ、マウスの体重増加が抑制され、血清グルコース、インスリン、白色脂肪組織重量、肝臓と骨格筋組織中の中性脂肪濃度も有意に減少し、呼吸商も減少した。さらに、DFS 投与群では、褐色脂肪組織の PPAR-α、PGC-1、UCPs 発現や骨格筋における PPAR-α と UCP3 発現が有意に亢進した。また、DFS 投与下で exendin (9-39) を投与したところ、体重減少は抑制され、褐色脂肪組織と骨格筋組織の蛋白発現は骨格筋の UCP3 を除き抑制された。ただし、DFS 投与群では exendin (9-39) 投与の有無に関わらず、血清の活性化 GLP-1 濃度は上昇していた。さらに、DFS 投与により視床下部 POMC 蛋白の発現は亢進し、MC4 受容体欠損マウスでは体重変化、褐色脂肪組織と骨格筋の蛋白発現は DFS 投与群と非投与群とで有意な差はみられなかった。</p> <p>以上のことから、DFS は食餌誘導性肥満モデルマウスの体脂肪と UCPs 発現を制御し、これらの作用は GLP-1 経路や MC4 経路を少なくとも一部介していると考えられた。</p> <p>本研究は、DPP-4 阻害薬である DFS の肥満モデルマウスにおける体重増加抑制に関わる機序の一端を明らかにした意義ある研究であり、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>			

最終試験
の結果の要旨
~~学力の確認~~

審査区分 ①・論	第 507 号	氏 名	嶋 崎 貴 信
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	嶋 崎 英 士 	
	副査氏名	小 林 隆 志 	
	副査氏名	木 村 俊 秀 	
<p>1. DPP4 のターゲットの内、今回の論文に関係のある分子を列挙し、説明せよ</p> <p>2. 脂肪細胞における GLP-1 受容体の寄与を、GIP との関連から説明せよ</p> <p>3. UCP の発現制御機構を説明せよ</p> <p>4. DPP4 はヒトで1日1回摂食の有無に関係なく投与されるが、実験では餌に混ぜて与えた理由を述べよ</p> <p>5. シタグリプチンは糖尿病発症後に食事療法や食事療法と治療薬の組み合わせで効果が見られない場合に使用される。そのため、この薬剤はHFD 後に加えた方がよいのではないか？</p> <p>6. シタグリプチンは他剤と併用した際に体重の減少がみられる。そのため、他剤との併用で影響を検討するべきではないか？</p> <p>7. 骨格筋の PPAR-α と UCP3 は、どうして exendin (9-39) でレスキューされなかったのかを説明せよ。また、褐色脂肪細胞の UCP3 は exendin (9-39) でレスキューされたのかを答えよ</p> <p>8. ヒトでは GLP-1 アゴニストで体重が減少し、DPP4 阻害薬で若干増加する。そのため、実験では体重が若干増加した 0.6mg/g/day のシタグリプチンを用いるべきではないか？</p> <p>9. GLP-1 は体重の減少に、GIP は増加に関与することが知られている。今回の結果では、シタグリプチンが低濃度で GIP を高濃度で GLP-1 を活性化しているように見える。この点について論じよ</p> <p>10. シタグリプチンが、GIP に比べて GLP-1 に対して効果的に働く論文を引用しているが、その内容を説明せよ。また、DPP4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬による体重変化の相違について論じよ</p> <p>11. 積極的治療を行うかどうか mortality の結果に影響していないか？</p> <p>12. I 型糖尿病と II 型糖尿病の違いについて説明せよ。またシタグリプチンはどちらの糖尿病治療に使われるのか答えよ</p> <p>13. シタグリプチンがインスリン抵抗性である II 型糖尿病の治療に使われるが、この薬剤がどのような機序で病態改善に働くと考えられるのか説明せよ</p> <p>14. マウスの WAT と BAT は、具体的にどの臓器から取り出したのか説明せよ</p> <p>15. DFS は高脂肪食を与えた群の体重や脂肪組織重量の増加を抑制したが、標準食を与えた群ではどうだったか説明せよ</p> <p>16. DPP4 は活性化リンパ球でも発現するが、免疫機能の亢進（炎症や感染）が糖代謝や脂肪代謝にどのように影響するのか説明せよ</p> <p>17. DFS 投与により視床下部の POMC の発現が上昇したが、どのような分子機構でこの遺伝子の発現誘導に至ったのか説明せよ</p> <p>18. DFS 高用量はヒトに投与する量の何倍に相当するのか？ また、ヒトでも体重減少がみられるのか？</p> <p>19. GIP と GLP-1 の膝外作用の違いについて説明せよ</p> <p>20. 今後、本研究をどのように発展させていくのか、臨床に結び付けていくのか、展望を述べよ。</p> <p>これらに質疑に対し、申請者は概ね適切に回答した。よって、審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者であると認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 嶋 崎 貴 信

論 文 題 目

The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor des-fluoro-sitagliptin regulates brown adipose tissue uncoupling protein levels in mice with diet-induced obesity

(DPP4 阻害薬 des-fluoro-sitagliptin は食餌誘導性肥満モデルマウスにおける褐色脂肪細胞の脱共役蛋白を制御する)

要 旨

【緒言】 DPP4 (Dipeptidyl Peptidase-4) は GLP-1 等のインクレチンを血中で分解する酵素である。DPP4 活性を阻害すると GLP-1 の分解は抑制され、血中 GLP-1 濃度は上昇する。このことから DPP4 阻害薬は、インクレチン作用を高め食後の膵インスリン分泌を促すことで2型糖尿病に対して血糖降下作用を発揮する。また DPP4 阻害薬は膵外作用として GLP-1 を介した脂肪組織に対する作用も報告されている。GLP-1 は白色脂肪組織に特異的に発現する GLP-1 受容体を介し脂肪分解と合成の両方に作用する。さらに既報告によれば、DPP4 阻害薬の1つである des-fluoro-sitagliptin (DFS) を食餌誘導性肥満モデルマウスに投与すると肥満に伴う体重増加を抑制した。【研究対象及び方法】 この研究において我々は DFS を食餌誘導性肥満モデルマウス (C57BL/6) に4週間投与した。そしてマウスの体重の推移、血清のグルコース、血清インスリン、血清中性脂肪、血清遊離脂肪酸濃度、白色脂肪組織重量、そして肝臓と骨格筋組織の中性脂肪濃度を調べ DFS 非投与群と比較した。次に高脂肪食投与下で DFS 投与群と非投与群の酸素消費量と呼吸商を測定した。そして DFS 投与下で褐色脂肪組織の peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR- α :

脂肪酸の β 酸化に関わる多くの遺伝子を調整)、Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator -1-alpha (PGC-1 α :PPAR- γ などいくつかの核内受容体と複合体を形成し転写調節に関与)、UCPs (Uncoupling proteins: ミトコンドリア脱共役蛋白質。脂肪酸やグルコースなど化学的エネルギーを、ATP産生を経ず熱に変換し体外へ放逸)発現や骨格筋におけるPPAR- α とUCP3発現を調べた。次にDFS投与下でGLP-1受容体拮抗作用のあるexendin (9-39)を追加し、5日間の体重推移、褐色脂肪組織と骨格筋組織のタンパク発現を比較した。さらにDFS投与による視床下部におけるプロオピオメラノコルチン(POMC)のタンパク発現やメラノコルチン(MC)4受容体欠損マウスに2週間DFSを投与し体重推移、褐色脂肪組織と骨格筋組織のタンパク発現を比較した。【結果】DFS投与群では、非投与群に比べマウスの体重増加は抑制された。ただし前者と後者でマウスの摂餌量に有意差はなかった。そしてDFS投与群では血清グルコース、血清インスリン、白色脂肪組織重量、肝臓と骨格筋組織中の中性脂肪濃度も有意に減少した。次にDFS投与群では酸素消費量の増加はなかったが、呼吸商は明期・暗期ともに減少した。またDFS投与群では褐色脂肪組織のPPAR- α 、PGC-1、UCPs発現や骨格筋におけるPPAR- α とUCP3発現が有意に亢進した。またDFS投与下でexendin(9-39)を追加したところ、体重減少は抑制され、褐色脂肪組織と骨格筋組織のタンパク発現は、骨格筋のUCP3を除き抑制された。ただしDFS投与群ではexendin(9-39)投与の有無にかかわらず血清の活性型GLP-1濃度は上昇していた。さらにDFS投与により視床下部POMCタンパクの発現は亢進し、MC4受容体欠損マウスでは体重変化、褐色脂肪組織と骨格筋組織のタンパク発現は、DFS投与群と非投与群との間で有意差はみられなかった。【考察】DFSにより脂肪代謝が亢進し肥満モデルマウスの体重増加が抑制されたと考えられた。そしてDFSにexendin(9-39)を追加したところ、褐色脂肪組織と骨格筋に対する作用は減弱しており、その効果は少なくとも血清中の活性型GLP-1を介したものと考えられた。またMC4受容体欠損マウスでは、DFSによる褐色脂肪組織と骨格筋への効果は減弱しており、その効果はMC4経路も関与していると考えられた。【結語】DFSは食餌誘導性肥満モデルマウスの体脂肪とUCPs発現を制御し、これらの作用はGLP-1経路やMC4経路を少なくとも一部介していると考えられた。