

氏名(本籍)	ひるかわ ひでのり 蛭川 英典 (愛知県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 608 号
学位授与日付	平成 26 年 3 月 13 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	肥満糖尿病モデル <i>db/db</i> マウスにおける DDP-4 阻害薬とチアゾリジン誘導体の併用による相加的膵 $\beta$ 細胞保護作用とその分子機構
審査委員	教授 柏原 直樹      教授 通山 薫      教授 大熊 誠太郎

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

2型糖尿病は末梢インスリン抵抗性亢進と膵  $\beta$  細胞機能障害によるインスリン産生異常を本態とする。  $\beta$  細胞機能障害は経年的に進行するため、いかに  $\beta$  細胞機能を保持するかが治療の肝要となる。 DPP-IV阻害薬 (Alogliptin:AL0) とチアゾリジン薬 (Pioglitazon:PIO) は併用により、相加的なインスリン分泌反応の改善作用を発揮することが示されており、両薬併用による相加的  $\beta$  細胞保護効果が示唆されるが、その分子機序は不明であった。本研究の目的はその分子機序の解明にある。肥満糖尿病モデルである *db/db* マウスに AL0, PIO, AL0/PIO 併用投与を行ったところ、併用群において  $\beta$  細胞量の増加、増殖能の増強、逆にアポトーシスによる細胞死数の減少を認めた。インスリン遺伝子発現は AL0 群、併用群で有意に増強し、PIO 群ではむしろ低下した。PIO 群によるインスリン抵抗性改善を反映するものと推測された。  $\beta$  細胞内へのブドウ糖輸送に関与する GLUT2 遺伝子発現は併用群で最も増強した。インスリンシグナル伝達に必須であり、かつ  $\beta$  細胞機能発現、細胞維持に必要な IRS-2 遺伝子発現は AL0 群で増強、併用群でさらに増強された。  $\beta$  細胞の分化マーカーである PDX-1, Maf-A, CyclinA 遺伝子発現は併用群で顕著に増強していた。

以上の結果から、AL0, PIO 併用による  $\beta$  細胞保護効果が組織レベル、機能レベル (インスリン産生量) で確認された。その効果は  $\beta$  細胞の増殖能増強、アポトーシスによる細胞死抑制によるものであることが示され、さらにその分子機序について、一定の解析結果が示された。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査発表会においては、冒頭に2型糖尿病の成因、臨床的意義の概説が適切に展開され関連領域の十分な学識を有することが示された。学位論文の研究は所属教室が長年に渡って継続して取り組んでいる、2型糖尿病における $\beta$ 細胞障害の分子機序と各種糖尿病薬による $\beta$ 細胞保護機序の解析を継承するものである。研究技法は先行研究の過程で十分に確立されたものであり、実験結果により一層の確実性を付与している。本研究の主目的である両薬併用による相加的 $\beta$ 細胞保護効果の分子機序について、IRS-2 遺伝子発現の増強が重要であることが示された。IRS-2 の下流にはPI3-kinase 活性化、Akt リン酸化、恐らくFOXO-1 活性化を介して、 $\beta$ 細胞増殖・分化の鍵転写因子であるPDX-1 が活性化されるという scheme が示された。IRS-2 遺伝子発現の増強機序に関しては、DDP-IV阻害によりGLP-1が増加し、GLP-1は細胞内でPI3-kinase 経路を活性化すると同時にadenylate cyclase 活性化により細胞内cAMP量を増加せしめる。cAMP/CREB 経路を介してIRS-2 遺伝子発現の増強に繋がる可能性が、質疑応答の過程で論述され、納得できるものであった。ALO/PIO 併用による相加的効果の機序に関しても、併用による糖脂肪毒性解除によるGLP-1受容体遺伝子発現の増強が関与するのではないかという洞察が示された。より深い分子機序の解明も必要と考えられるが、in vivo 実験には方法論的限界があり、培養細胞を用いたin vitro 実験が計画されていることが述べられた。質疑応答に際しては、沈着かつ誠実に応答し、その内容も適格であった。

研究仮説の学術的重要性、研究手法の妥当性、結果の解析・洞察ともに学位論文として十分な水準のものであり、学位授与に値するものと判断された。