

氏名（本籍） 真田 淳平（香川県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲第 701 号

学位授与日付 令和 4 年 3 月 10 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 Dulaglutide exerts beneficial anti atherosclerotic effects in ApoE knockout mice with diabetes: the earlier, the better

審査委員 教授 山口 佳之 教授 和田 健二 教授 佐藤 健治

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)はインクレチンと呼ばれる消化管由来ホルモンのひとつで、膵β細胞上のGLP-1受容体に結合することでブドウ糖濃度依存的にインスリン分泌を促進させる。この効果を利用した糖尿病治療薬としてGLP-1受容体作動薬が各種上市されているが、そのひとつDulaglutide (Dula)による抗動脈硬化作用を報告した研究はこれまでにない。本研究では、Dulaの抗動脈硬化作用のメカニズムを追及し、糖尿病の早期あるいは進行期というDula介入の時期の違いによる抗動脈硬化作用の差について、基礎的に解明することを目的とした。

動脈硬化モデルとしてアポE欠損マウスを、糖尿病モデルとしてアポE欠損マウスにストレプトゾシンを投与し高血糖を誘発したマウスを用い、Dula投与の早期介入(10~18週齢)、進行期介入(18~26週齢)における効果について検討した。評価項目として、随時血糖値、体重、摂餌量の測定を行うほか、Sudan-IV染色による大動脈弓プラーク面積、大動脈Root部分での各種免疫組織染色、腹部大動脈での各種mRNA発現を解析した。

大動脈弓プラーク面積の解析では、Dulaにより非糖尿病状態において抑制傾向を示し、高血糖誘発マウスにおいても早期・進行期介入ともにプラークの進展を有意に抑制した。プラークの安定性に関するMMP-3 mRNA発現や、大動脈Root部分での免疫組織染色によるCD68・Mac-2陽性面積、および腹部大動脈における炎症性サイトカインMCP-1, IL-6のmRNA発現解析においても、Dulaの早期介入により有意な抑制や低下が認められた。大動脈GLP-1受容体の発現解析では、Control群では有意に低下したが、Dula群では早期介入によってのみ、非糖尿病群と同程度のGLP-1受容体発現量の回復・維持が認められた。細胞接着因子Vcam-1およびマクロファージマーカーF4/80, CD68の発現解析でも、Dula群において非糖尿病状態および早期介入によってのみ発現が低下した。

以上の結果から、GLP-1作動薬Dulaglutideは非糖尿病状態および糖尿病早期・進行期ともに抗動脈硬化作用を有し、その作用のメカニズムとして大動脈壁におけるGLP-1受容体の回復や炎症性サイトカインおよびマクロファージ浸潤の抑制が示され、早期介入によってより有効な動脈硬化抑制効果を発揮する可能性が示唆された。このことは、今後の糖尿病治療薬の新たな投与方法を提示するものであり、臨床につながり得る意義深い基礎的研究成果と考えられる。よって、審査者一同、学位論文に値すると評価した。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会では、申請者から、本研究の着想に至った経緯、研究方法、結果とその科学的解釈、ならびに今後の展望についてスライドを用いて約 15 分間で説明がなされた。発表は論理的かつ簡潔にまとめられており、申請者が本研究とその学問的背景について十分に理解していることが伺われた。その後、審査委員長を含めた 3 名の審査委員から約 15 分間で質疑応答がなされた。まず、糖尿病と動脈硬化の関係に始まり、その発生機序、炎症性サイトカインやマクロファージの関与、マウス糖尿病モデルの選択、動物実験の実施・解析における具体的手技、Dula の投与量、得られたデータに対する疑問、GLP-1 受容体作動薬の現状、GLP-1 受容体の意義、本結果に基づく今後の臨床試験への展開について質問がなされた。申請者はすべての研究手技について工夫を含めて回答し、膨大な研究をみずからがすべて実施したことが伺えるとともに、すべての質問に真摯な態度で落ち着いた的確に詳しく回答した。また、本研究に基づく今後の展望についても、すでに得られている新規データや将来性を含め具体的に論述した。これらの質疑応答から、申請者が専攻分野である生化学系分野分子代謝内分泌学全般について深い学識を有していることを明確に評価することが可能であった。

以上より、申請者は最終試験における審査基準の全てを満足し、今後の医学・医療分野において指導的役割を果たすための十分な知識と研究遂行のための能力を有すると判断可能であり、審査者一同、学位授与に値すると評価し、本学位審査を合格と判定した。