

京都大学	博士 (医学)	氏名	酒井 建
論文題目	Leptin restores the insulintropic effect of exenatide in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and high-fat diet (レプチンはストレプトゾトシンおよび高脂肪食負荷により誘導した脂質蓄積の増加した2型糖尿病モデルマウスにおいてエキセナチドのインスリン分泌促進作用を回復させる)		
(論文内容の要旨)			
<p>脂肪細胞由来ホルモンであるレプチンは、主に中枢神経系を介した摂食抑制、体重減少作用や、膵臓内脂質蓄積減少作用に伴う血糖依存性インスリン分泌 (GSIS) 改善作用、肝臓・骨格筋内脂質蓄積減少作用に伴うインスリン感受性亢進作用などを示すことが報告されており、脂肪萎縮症の糖脂質代謝異常の治療に用いられている。</p> <p>一方、腸管L細胞から分泌されるGLP-1は、膵臓β細胞に作用しGSISを促進することから、GLP-1受容体作動薬は2型糖尿病の治療に用いられている。しかし、GLP-1の作用は、慢性的な高血糖や高脂血症などによる膵臓β細胞機能不全に伴い減弱することが報告されており、高血糖や高脂血症の是正に伴いGLP-1の作用が改善されることも報告されている。また、肥満の進行に伴う膵臓内脂質蓄積の増加も膵臓β細胞機能不全を誘導しうるが、膵臓内脂質蓄積の増加がGLP-1の作用に与える影響は不明である。</p> <p>本論文では、膵臓内脂質蓄積の増加がGLP-1のGSIS促進作用に与える影響と、レプチンが膵臓内脂質蓄積を減少させGLP-1のGSIS促進作用を改善しうるか否かを明らかにするために以下の実験を行った。実験では、8週齢のC57BL/6J雄性マウスに低用量のストレプトゾトシンと高脂肪食を負荷することにより作製した2型糖尿病モデルマウス (STZ/HFD マウス) に対して、レプチン (500 μg/kg/日) とGLP-1受容体作動薬であるエキセナチド (20 μg/kg/日) を、浸透圧ミニポンプを用いて2週間持続皮下投与 (L/E) を行った。対照群として、生理食塩水 (S)、レプチン (500 μg/kg/日 ; L) またはエキセナチド (20 μg/kg/日 ; E) を2週間単独でSTZ/HFDマウスに持続皮下投与した群を用い、正常比較群 (NC) としてSTZ/HFD負荷を行わない同週齢・同系統の雄性マウスを用いた。</p> <p>STZ/HFDマウスでは、過食を伴う体重増加、高血糖、高脂血症、膵臓・肝臓・骨格筋内中性脂肪 (TG) 含量の増加、GSISの減少が認められた。2週間の投与の結果、レプチンを投与した群では膵臓内TG含量の有意な減少が認められた (膵臓内TG含量 : S, 25.4 ± 4.8; L, 7.0 ± 2.0; E, 15.8 ± 2.3; L/E, 3.5 ± 1.0; NC 5.7 ± 1.0 (ng/mg 組織; Means ± SE))。さらに、E群ではGSISは減弱したままであったが、L/E群では血糖値などの影響を除外しても各単独投与</p>			

群と比べて有意なGSISの著明な改善が認められたことから (GSIS : S, -0.1 ± 0.2; L, 0.0 ± 0.1; E, 0.3 ± 0.2; L/E, 1.6 ± 0.3; NC 0.9 ± 0.3 (ng/mL ÷ mg/dL * 10³; Means ± SE))、レプチンが膵臓内TG含量を減少させエキセナチドのGSIS促進作用を改善させたことが示唆された。また、L/E群では各単独投与群と比べてより強い摂食抑制、体重減少、肝臓・骨格筋内TG含量の減少が認められ、L/E群のみ血糖値はNC群と同程度まで改善が認められた。ペアフィーディング実験の結果からは、L/E群での膵臓内TG含量の減少やGSIS改善は、摂食抑制および体重減少に依らないことが示唆された。

以上の結果から、膵臓内脂質蓄積の増加がGLP-1のGSIS促進作用を減弱させること、さらにレプチンは、脂質蓄積の増加した2型糖尿病において膵臓内脂質蓄積を減少させ、エキセナチドのGSIS促進作用を改善させる可能性が示された。レプチンとGLP-1受容体作動薬の共投与が2型糖尿病の有効な治療法となることが期待される。

(論文審査の結果の要旨)

レプチンは、体重減少作用や膵臓内脂質蓄積減少作用を有している。一方、2型糖尿病では体重増加や膵臓内脂質の過剰蓄積に伴い、膵臓β細胞機能の低下やGLP-1のGSIS促進作用の減弱が認められる。

本論文では、レプチンが膵臓内脂質蓄積を減少させGLP-1のGSIS促進作用を改善しうるか否かを明らかにするために、低用量のストレプトゾトシンおよび高脂肪食負荷により作製した軽度肥満の2型糖尿病モデルマウス (STZ/HFD マウス) に対して、レプチン (L) とGLP-1受容体作動薬のエキセナチド (E) を2週間持続共投与 (L/E) し、LがEの作用に与える影響を検討した。STZ/HFDマウスでは、体重増加、高血糖、高脂血症、膵臓内中性脂肪 (TG) 含量の増加、GSISの減弱が認められた。E単独投与ではGSISの改善は認められなかった。しかし、L投与により膵臓内TG含量は正常と同程度まで有意に減少し、L/EによりGSISの改善と、糖脂質代謝異常の著明な改善が認められた。ペアフィーディング実験から、L/Eによる膵臓内TG含量やGSISの改善は、摂食抑制や体重減少に依らないことが示唆された。

以上から、レプチンは膵臓内脂質の過剰蓄積を改善させ、エキセナチドのGSIS促進作用を改善させる可能性が示された。レプチンとGLP-1受容体作動薬の共投与が、軽度肥満の2型糖尿病に対する有効な治療法となりうる可能性が示唆された。

以上の研究は、レプチンとGLP-1受容体作動薬の共投与による糖代謝改善効果の解明に貢献し、レプチンの治療的応用の更なる発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 26年 12月 9日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降