

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	劉 喜宝
論文題目	Effects of long-term dipeptidyl peptidase-IV inhibition on body composition and glucose tolerance in high fat diet-fed mice （高脂肪食マウスにおける長期DPP-IV阻害の体組成と耐糖能への影響）		
（論文内容の要旨）			
gastric inhibitory polypeptide(GIP)と glucagon-like peptide-1 (GLP-1)は、生体内でグルコース存在下にインスリン分泌を促進させる主要なインクレチンである。インスリン分泌促進作用以外に GLP-1 は、食欲抑制、胃運動の低下、グルカゴン抑制などにより、血糖降下と体重減少に作用し、一方、GIP は、脂肪組織に直接作用し、脂肪蓄積に関与している。 GIP と GLP-1 は、食事摂取に従って、それぞれの腸管内分泌細胞である K 細胞と L 細胞から分泌されるが、血管内皮や血中に存在する dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)により数分間で不活性化される。DPP-IV 阻害薬は、活性型の GIP と GLP-1 血中濃度を上昇させることにより、インスリン分泌増強と血糖低下に作用する。しかし DPP-IV 阻害薬投与下において GIP と GLP-1 のシグナルの増強が、それぞれの程度、体重や糖代謝に影響するかは不明である。そこで、今回、高脂肪食負荷下で野生型と GLP-1 受容体 (GLP-1R) 欠損マウスに DPP-IV 阻害薬を長期投与(8 週間) し、体重や体組成及び耐糖能に対する影響を検討した。 体重、摂食量と摂水量は、野生型と GLP-1R 欠損マウスにおいて DPP-IV 阻害薬投与群、非投与群で有意な差は認められなかった。CT 解析による体組成の検討では、野生型マウスにおいて DPP-IV 阻害薬投与群、非投与群で有意な差は認められなかったが、GLP-1R 欠損マウスにおいて DPP-IV 阻害薬投与群は、非投与群と比較して有意な脂肪量の増加を認めた。経口ブドウ糖負荷試験では、野生型、GLP-1R 欠損マウスともに DPP-IV 阻害薬投与群が、非投与群と比較して糖負荷後のインスリン分泌の上昇と耐糖能改善を認めた。また糖負荷 15 分後の有意な DPP-IV 活性の低下と活性型 GLP-1 濃度の上昇を認めた。単離膵島を用いたインスリン分泌の検討では、野生型と GLP-1R 欠損マウスにおいて DPP-IV 阻害薬投与群の膵島は、非投与群の膵島と比較して 11.1mM グルコースに対するインスリン分泌が有意に増加した。また、野生型マウス膵島における GIP と GLP-1 に対するインスリン分泌、GLP-1R 欠損マウス膵島における GIP に対するインスリン分泌は DPP-IV 阻害薬投与群で有意に上昇していた。次に膵島における GIP と GLP-1 受容体発現量を解析したところ、野生型マウス膵島の GIP および GLP-1 受容体 mRNA 発現量、及び GLP-1R 欠損マウス膵島の GIP 受容体 mRNA 発現量は、DPP-IV 阻害薬群投与群では非投与群と比較して有意な低下を認めなかった。 以上の結果から、DPP-IV 阻害薬は、GIP と GLP-1 のシグナルを介して体組成に影響すること、また膵β細胞において GIP と GLP-1 のシグナルを介してインスリン分泌促進作用を増強するのに加えて、グルコースに対する感受性を増加させることにより血糖改善に作用する可能性が示唆された。			

(論文審査の結果の要旨) GIP と GLP-1 は、インスリン分泌促進作用以外にそれぞれ脂肪蓄積作用と食欲抑制作用を有する。dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)阻害薬は、血中の活性型 GIP と GLP-1 を上昇させる。しかし DPP-IV 阻害薬投与による GIP と GLP-1 シグナルの増強が、それぞれの程度体組成や糖代謝に影響するかは不明である。 申請者は、高脂肪食負荷下で野生型と GLP-1 受容体(GLP-1R) 欠損マウスに8 週間DPP-IV 阻害薬を投与し、体重や体組成及び糖代謝への影響を検討した。DPP-IV 阻害薬投与により野生型マウスの体重や体組成に変化を認めなかったが、GLP-1R 欠損マウスでは、脂肪量が非投与群と比較して増加した。また DPP-IV 阻害薬は、野生型と GLP-1R 欠損マウスの糖負荷後のインスリン分泌を増加させ、血糖を低下させた。両マウス単離膵島においてDPP-IV阻害薬は、高グルコースに対するインスリン分泌を増加させた。以上からDPP-IV 阻害薬は、GIP と GLP-1 のシグナルを介して体組成に影響すること、また膵β細胞において GIP と GLP-1 のシグナルを介してインスリン分泌促進作用を増強するのに加えて、グルコースに対する感受性を増加させることにより血糖改善に作用する可能性が示唆された。 以上の研究は、DPP-IV阻害薬の作用解明に貢献し、糖尿病学の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あるものとみとめる。 なお、本学位授与申請者は、平成22年1月18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			