

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 病態病理学教育研究分野 稲葉 渉
指導教授氏名	水上 浩哉
論文審査担当者	主 査 鬼島 宏 副 査 大門 眞 副 査 蔵田 潔
<p>(論文題目)</p> <p>Effects of long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin on endocrine cell in non-obese type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats (非肥満型 2 型糖尿病モデル後藤-柿崎ラットの膵内分泌細胞に対するジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬ビルダグリプチンによる長期治療の効果)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>β 細胞容積の低下が 2 型糖尿病 (T2DM) の病態に大きく影響しているが、β 細胞容積低下に対する治療法はいまだ確立されていない。肥満型 T2DM モデルの β 細胞容積に対するジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP-4) 阻害薬の検討はされているが、日本人に多い非肥満型 T2DM モデルにたいしては未だ検討されていない。申請者は、自然発症 T2DM モデルある後藤-柿崎 (GK) ラットを用いて、β 細胞容積低下に対する DPP-4 阻害薬による改善効果を検討した。GK ラットと対象動物 Wistar (W) ラットを用いて、DPP-4 阻害薬ビルダグリプチン 18 週間投与による検討を行い、次の結果を得た：</p> <p>(1) ビルダグリプチンは、血中 active glucagon-like peptide-1 を増加させることにより、耐糖能およびインスリン分泌を向上させた。</p> <p>(2) β 細胞容積の検討では、W ラットに比べて、GK ラットでは β 細胞が 40% に低下したが、ビルダグリプチン投与によって、80% が保たれていた。ビルダグリプチンが、β および α 細胞の増殖を促進し、小型の膵島形成を促進した。</p> <p>(3) ビルダグリプチン投与により、酸化ストレスで出現する 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine 陽性細胞が減少し、マクロファージ浸潤も抑制された。</p> <p>以上の検討より、非肥満型 T2DM モデルによって、DPP-4 阻害薬が β 細胞容積低下を改善させる効果を有することが、病理形態学的ならびに分子生物学的に解明された。</p> <p>本論文は、糖尿病モデルにおいて β 細胞容積に焦点をあて、β 細胞容積低下改善の病態とその意義を証明し、糖尿病治療を目指した分子病態の機序の一端を解明した内容で、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	European Journal of Pharmacology 691: 297-306, 2012