

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	田 川 裕 恒
論文審査担当者	主 査	内科学	伊 藤 裕	
	内科学	金 井 隆 典	外科学	北 川 雄 光
	臨床薬剤学	谷川原 祐 介		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 隆典	
			試問日：平成27年 8月20日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Bile acid binding resin improves hepatic insulin sensitivity by reducing cholesterol but not triglyceride levels in the liver (胆汁酸吸着レジンは肝臓内の中性脂肪ではなく、コレステロール含有量の低下により肝臓におけるインスリン感受性を改善する)				
<p>本論文は、胆汁酸吸着レジンであるコレステランが肝脂肪蓄積及び耐糖能に与える影響を、肥満や高脂肪食負荷によらず肝脂肪蓄積と耐糖能障害が生じる自然発症脂肪肝モデル動物 (fatty liver shionogi (FLS)マウス) を用いて検討したものである。胆汁酸吸着レジンは肝中性脂肪量に影響を与えず耐糖能を改善し、機序として肝コレステロール量の低下により肝臓のインスリン抵抗性を改善させたことを明らかにした。また、ヒトに対する後ろ向き研究にて、同薬剤が脂質異常症を有する2型糖尿病患者の耐糖能を、体重や肝脂肪蓄積と独立して改善させることを示した。</p> <p>審査では、FLSマウスでは薬剤で血清コレステロール値が低下していない点を指摘され、モデル動物としての妥当性を問われた。マウスはコレステロールエステル転送蛋白を有さず元来血清コレステロール値が低いこと、本研究では高脂肪食負荷を行っておらず便への胆汁酸排泄量が多くないこと等により、血清コレステロール値が低下しなかったと考えられると回答された。本マウスの肝脂肪蓄積はヒトの非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の形成様式を模していないかもしれないが、本モデルを用いることで肝コレステロール量が耐糖能に影響を及ぼす経路を明確にできた、と回答された。</p> <p>次にコレステランが胆汁酸吸着以外の経路を介して耐糖能を改善した可能性について問われた。同薬剤は非特異的な吸着薬であり、他の耐糖能改善に至る経路の存在は除外できないが、少なくとも肝コレステロール量低下を介した経路の存在を明らかにしたものであると回答された。</p> <p>コレステランの血糖管理改善効果における人種差について問われた。肝コレステロール量の人種差を比較した報告はないが、類薬が米国にて糖尿病治療薬として認可されており、同薬剤の血糖管理改善効果は日本人に限定されないと考えられると回答された。本研究の結果から今後期待される点が問われ、肝コレステロール量低下による耐糖能改善に着目した新薬開発等が期待されると回答された。</p> <p>高脂肪食負荷を用いてヒトのNAFLDの形成過程を模倣した検討を行わなかった理由が問われたが、肥満と独立して肝脂肪蓄積の影響を解析するため、高脂肪食負荷による肥満誘導を行わなかったと回答された。最後に肝臓以外の臓器のインスリン抵抗性について問われたが、本研究では検討していなかったと回答された。本薬剤が腸内細菌叢を変化させ、自律神経求心路を介した脳へのシグナルに変調をきたし、肝脂肪蓄積や耐糖能に影響を及ぼした可能性等も検討すべきであった、との意見が出された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すが、胆汁酸吸着レジンによる肝コレステロール含有量の低下を介した耐糖能改善の機序を明らかにし、実際にヒトへの投与でも体重の減少や”脂肪肝”の改善と独立して耐糖能を改善したことを示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				