

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 (乙) 第 号	氏名	森 本 耕 吉
論文審査担当者	主査 内科学 伊藤 裕		
内科学 金井 隆典		医学教育学 鈴木 秀和	
臨床薬剤学 谷川原 祐介			
学力確認担当者：河上 裕		審査委員長：金井 隆典	
		試問日：平成29年 1月 6日	

(論文審査の要旨)

論文題名 : Intestinal Bile Acid Composition Modulates Prohormone Convertase 1/3 (PC1/3) Expression and Consequent GLP-1 Production in Male Mice
(雄マウスにおいて小腸の胆汁酸分画がプロホルモン転換酵素1/3 (PC1/3) の発現およびGLP-1の産生に与える影響について)

本研究では、腸管の胆汁酸が腸管内分泌細胞 (L細胞) で分泌されるインクレチニン Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の産生に与える影響とその機序の解明を目的とし、胆汁酸吸着レジンのコレステミド (colestipol; COL) を用いた検討がなされた。胆汁酸吸着レジンは腸管で胆汁酸の再吸収を抑制して肝臓でコレステロールから胆汁酸への異化を促進し高コレステロール血症を改善する。本研究では、野生型ないし胆汁酸細胞膜受容体Takeda G-protein-coupled receptor 5 (TGR5) ノックアウトマウスを用いた検討とL細胞系細胞株NCI-H716を用いた検討から、COL投与で腸管胆汁酸分画の変化 (TGR5作動薬活性の高い分画の増加) が生じ、L細胞のTGR5を刺激し、NFAT経路を介しGLP-1産生律速酵素プロホルモン転換酵素 (Prohormone convertase) 1/3 (PC1/3) の発現が上昇しGLP-1産生が増加する、という新たな機序が示された。

審査では、胆汁酸分画の変化に注目しつつも一部検討でタウロコール酸 (taurocholic acid; TCA) のみ使用したことの妥当性が問われ、COL投与でTCAが最大分画となるためTCAを選択したと回答された。COL投与によるTCA増加の機序が問われ、COL投与でTCAの脱抱合が低下しうると回答された。無菌マウスなどを用いCOLが腸内細菌叢に与える影響や胆汁酸分画のCOLに対する親和性の違いについて追加検討が期待されるとコメントされた。COL投与で胆汁酸再吸収が抑制され腸管組織の胆汁酸総含有量が低下する可能性が問われ、測定結果で胆汁酸総含有量は低下せず分画変化がL細胞刺激効果を有しうると回答された。PC1/3に着目した理由が問われ、GLP-1産生関連遺伝子の発現を網羅的に解析しPC1/3を見出したと回答された。胆汁酸核内受容体FXRの関与が問われ、L細胞でのGLP-1産生への関与は否定的と回答された。GLP-1の前駆体プログルカゴン

(Proglucagon; GCG) の遺伝子発現変化が問われ、TGR5作動薬で結腸GCG発現上昇の既報あるが本研究では変化なしと回答された。ヒトでのGLP-1分泌促進薬としてのCOLとGLP-1分解に関わるdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬の併用効果が問われ、既報はないが糖尿病治療薬メトホルミンをGLP-1分泌促進薬としてDPP-4阻害薬と併用することは広く行われ同様にCOLの有効性が期待されると回答された。

以上、本研究は、今後追加検討が期待される課題を残すが、腸管の胆汁酸分画の変化に着目した点、TGR5刺激によるL細胞のPC1/3発現上昇を示した点で新規性が高く、糖尿病の新しい治療につながる有意義な研究と評価された。