

論文審査の結果の要旨

氏名：大塚 雄一郎

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名： DPP-4 および DPP-4 阻害薬に関する臨床的・基礎的研究

審査委員：（主査） 教授 浅井 聡

（副査） 教授 中山 智祥 教授 岩崎 賢一

教授 國分 眞一郎

本研究論文は、最近 2 型糖尿病治療薬として汎用され、従来の治療薬とは異なった機序を持つインクレチン関連薬（Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬）のメカニズムを中心に、その周辺の生理機構を押しさえ、糖尿病の治療戦略について、臨床医学的、基礎医学的なアプローチを行った論文である。

臨床研究では、内因性インスリン分泌の乏しい糖尿病患者に対する DPP-4 阻害薬の血糖改善メカニズムを解析するために、インスリン治療中の 2 型糖尿病患者に DPP-4 阻害薬（シタグリプチン）を併用して食事負荷試験を行った。血糖コントロール改善効果はビグアナイド薬と同等であり、その機序としてシタグリプチンはインスリン分泌を促進するだけでなく、主にグルカゴンの奇異性分泌を改善させることで食後血糖値が低下したことが結果として示された。これまでは、糖尿病治療に対してインスリン作用を改善することが治療対象とされてきたが、本研究により、グルカゴンを抑制することも糖尿病治療の目標となることが明らかになった。

また、基礎研究においては、ヒトおよびマウスの膵島を抗 DPP-4 抗体にて染色をしたところ、DPP-4 が存在していることが明らかになった。また、マウスインスリンノーマ細胞である MIN6 細胞に DPP-4 を過剰発現した細胞株を作成して、インスリン分泌量を測定したところ、GLP-1 受容体作動薬投与によりインスリン分泌が予想に反して増強される結果を得た。このことから、DPP-4 は蛋白質分解酵素としての役割以外に、細胞内の情報伝達に関与しており、膵島内に発現する DPP-4 基質とともに局所的なネットワークを形成し、インクレチンや他の生理活性物質によるインスリン分泌を修飾している可能性が示唆された。

研究内容は、先駆性、データの信頼性、着想など博士授与に十分に到達した内容である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成 26 年 2 月 19 日