

学位論文審査の結果の要旨

令和 2 年 01 月 20 日

審査委員	主査	西山 成		
	副主査	平野 勝也		
	副主査	中村 隆範		
願出者	専攻	医学	部門	(平成27年度以前入学者のみ 記入)
	学籍 番号	16D717	氏名	董 涛
論文題目	Selective peroxisome proliferator-activated receptor- α modulator K-877 regulates the expression of ATP-binding cassette transporter A1 in pancreatic beta cells			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

〔要旨〕

ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) は、細胞表面の膜上で、アポリポタンパク質 A-1 (ApoA-1) を介し細胞内よりコレステロール及びリン脂質を搬出し高密度リポタンパク質 (HDL) 粒子を形成する機構に参与するタンパク質である。HDL 代謝を担う ABCA1 は、膵臓にも発現が認められ、余剰コレステロールを細胞外に輸送し細胞内のコレステロール恒常性を維持する機序により、インスリン分泌を調節することが知られている。抗高脂血症薬の選択的ペルオキシソーム増殖在活性化受容体 α (SPPAR α) モジュレーターであるペマフィブラート (K-877) は、主に肝臓において脂質代謝に関する報告がなされてきた。しかし、膵臓における K-877 の ABCA1 発現の関与に着目し、コレステロール搬出及びインスリン分泌について検討した報告はなされていない。本研究は、*in vitro* および *in vivo* において膵 ABCA1 発現に対する K-877 の効果を検討した。

K-877 は、*in vivo* 及び *in vitro* で、膵臓における ABCA1 タンパク質及び mRNA を増加させ、ABCA1 転写活性を促進した。さらに、K-877 は膵臓のコレステロールコンテントを減少させ、それに伴い膵 β 細胞のインスリン分泌が促進された。HFD マウスで観察された膵 ABCA1 タンパク質及び mRNA 発現の低下は、K-877 により改善された。K-877 は、マウスの体重を減少させ、HFD

により誘発された耐糖能異常を改善した。これらの知見より、K-877 の膵 β 細胞での ABCA1 発現促進によるインスリン分泌改善の可能性、及び、K-877 の糖尿病治療への可能性が示唆された。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和2年1月20日に行われた。

本研究はK-877が膵臓においてABCA1発現を制御し、細胞からのコレステロール搬出に関与しインスリン分泌改善に寄与している可能性を明らかにしたもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果はK-877による糖尿病治療に関する影響についての新たな知見であるとともに、今後の糖尿病治療に関しても影響を与える可能性を含み、学術的価値は高いと考えられる。委員会の合議により、本論文は博士(医学)の学位論文に十分値するものと判断した。

審査においては

- ・ K-877のABCA1発現促進による脂肪毒性解除とインスリン分泌改善を証明するための実験手法について
- ・ K-877のHFDマウスにおける作用について
- ・ INS-1細胞におけるABCA1タンパク質発現とコレステロールコンテンツの時間依存的変化について
- ・ 膵以外の臓器におけるK-877の効果について
- ・ 先発品とK-877の違い及びmodulatorと称される理由について
- ・ K-877によるPPAR α の作用機序について
- ・ 解析方法およびインターナルコントロールについて
- ・ 膵臓の免疫組織化学 (Oil Red O stain) について
- ・ タンジール病の臨床症状と糖尿病の関連について
- ・ 今後、K-877を用いた臨床研究の展望について

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれに対しても明確に返答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	European Journal of Pharmacology		
(公表予定) 掲載年月	2018年11月	出版社(等)名	第838巻, 第号 ELSEVIER

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。