

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	伊藤 新
論文審査担当者	主査	内科学	伊藤 裕	
	内科学	金井 隆典	臨床薬剤学	谷川原 祐介
	内科学	竹内 勤		
学力確認担当者	岡野 栄之		審査委員長：金井 隆典	
試問日：平成30年 2月15日				
(論文審査の要旨)				
論文題名：GLP-1 receptor agonist, liraglutide, ameliorates hepatosteatosis induced by anti-CD3 antibody in female mice (GLP-1受容体作動薬リラグルチドは雌性マウスにおける抗CD3抗体誘導性肝脂肪蓄積を改善する)				
<p>本研究では、非肥満マウスへの抗CD3抗体の投与によりCD4陽性T細胞の活性化を介し肝脂肪蓄積および耐糖能異常が生じ、Glucagon-like peptide-1受容体 (GLP-1R) アゴニストによりGLP-1Rを発現するCD4陽性T細胞の抑制を介し、肝脂肪蓄積および耐糖能異常が改善することを見出した。</p> <p>審査では、本抗体投与動物モデルがヒト脂肪肝にどう適応できるか問われ、ヒト脂肪肝の発症には慢性的な肝獲得免疫の活性化が想定されると回答された。肝臓以外の臓器の免疫細胞や、肝内T細胞以外の免疫細胞の関与について問われた。抗体投与後24時間では脂肪組織におけるT細胞の活性化は対照群と有意差が認められず、全身投与では肝脂肪蓄積が生じない少量の抗体の門脈内投与によっても肝脂肪蓄積が生じたことから、肝内T細胞が重要と考えられると回答された。しかし、他の免疫細胞の関与についてより詳細に検討すべきであるとコメントされた。脂肪肝に獲得免疫が関与していることを示唆するヒトの知見について問われ、移植片対宿主病や骨髄移植後など免疫異常を有する患者における脂肪肝の発症頻度は明らかではないと回答された。抗体投与24時間後に肝脂肪蓄積を認める機序については、脂肪組織から血中に流入した遊離脂肪酸が肝細胞に取り込まれ中性脂肪蓄積が生ずると考えられると回答された。また、T細胞が産生したサイトカインの寄与を想定したが、単独のサイトカインの中和抗体では本現象を抑制できず、複合的な要因により肝脂肪蓄積が生じるものと回答された。雌性マウスを用いた理由については、GLP-1R発現には性差があり、既報により発現が確認された雌性マウスを使用したと回答された。次に、リラグルチド投与後の血中濃度が生理的範囲であるかについて問われた。本検討では内因性GLP-1の検討は行ってはいないが、<i>in vitro</i>で示されたCD4陽性T細胞抑制が認められる濃度もリラグルチドによりヒト体内において想定される濃度であると回答された。しかし、GLP-1シグナリングがT細胞活性化を抑制する機構について本研究では示されておらず、今後検討すべきであるとのコメントがあった。また、リラグルチドによるT細胞抑制を示した実験において、GLP-1Rアンタゴニストを用いた対照群も置くべきであるとのコメントがあった。</p> <p>以上、本研究は検討すべき課題を残すものの、肝脂肪蓄積・糖脂質代謝異常症の発症に免疫系が寄与しているという興味深い学説の下、インクレチン製剤による免疫治療がエネルギー糖代謝異常症の新しい治療手段の可能性となることを見出した点で、非常に有意義な研究であると評価された。</p>				