

要 約

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	伊 藤 新
主 論 文 題 名				
<p>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>				
(内 容 の 要 旨)				
<p>肝脂肪蓄積は肥満や糖代謝異常症に高率に合併するが、様々な薬剤によっても惹起されることが報告されている。その一つとして、Tリンパ球を活性化する抗CD3抗体が知られているが、本抗体によって誘導される肝脂肪蓄積における、脂質および糖代謝異常については明らかとなっていない。そこで、私はTリンパ球の活性化により生じる肝脂肪蓄積の発症機序および、近年免疫系への作用が報告されている糖尿病治療薬、グルカゴン様ペプチド-1 (Glucagon-like peptide-1: GLP-1) 受容体作動薬リラグルチドの本症への影響を明らかとすることを目的に本研究を遂行した。</p> <p>抗CD3抗体を非肥満の雌BALB/cマウスに投与したところ、肝細胞の膨化およびOil-red染色にて脂肪蓄積が認められ、抗CD3抗体の用量依存性に肝内中性脂肪含有量の増加、脂質異常症およびインスリン抵抗性を伴う糖代謝異常症を認めた。抗体投与後の脂肪蓄積を認めた肝臓では、脂質合成および取り込みに関係する遺伝子群が増加し、一方で脂質酸化や排出に関連する遺伝子群の減少を認めた。抗CD4抗体を前投与すると抗CD3抗体誘導性肝脂肪蓄積は有意に抑制されたが、抗CD8抗体の前投与では本症の抑制を認めなかった。重症複合免疫不全マウスにCD4陽性Tリンパ球を移入し抗CD3抗体を投与すると肝脂肪蓄積が再現され、抗CD3抗体誘導性肝脂肪蓄積にはCD4陽性Tリンパ球が重要であることが明らかとなった。</p> <p>次に、抗CD3抗体誘導性肝脂肪蓄積とそれに伴う脂質異常症および糖代謝異常症へのリラグルチドの影響を検討した。リラグルチドは<i>in vitro</i>の系において、脾臓CD4陽性Tリンパ球由来のサイトカイン産生を抑制した。また、リラグルチド投与マウスでは脾臓および肝臓でのCD4陽性Tリンパ球の割合の変化は認めなかったが、抗CD3抗体誘導性肝脂肪蓄積を有意に抑制し、肝臓でのサイトカイン産生も有意に抑制された。リラグルチドは抗CD3抗体誘導性肝脂肪蓄積に伴う糖代謝異常とインスリン感受性を改善させ、脂肪酸取り込みおよび脂肪合成に関わる遺伝子群の発現を有意に抑制した一方で、脂肪酸酸化や排出に関わる遺伝子群の発現は抑制しなかった。</p> <p>本研究により、雌性マウスのTリンパ球の活性化によって引き起こされる肝脂肪蓄積および糖・脂質代謝異常症は、リラグルチド投与によりCD4陽性Tリンパ球の活性化抑制を介して改善されることが明らかとなった。</p>				