

## 論文内容要旨

しめい 氏名	もりや ちひろ 森谷 千尋
学位論文題名	Teneligliptin decreases the uric acids levels by reducing xanthine dehydrogenase expression in white adipose tissue of the male Wistar rats.
<p>2型糖尿病患者においてテネリグリプチンが血糖のみならず脂質と尿酸代謝を改善することを臨床研究により認めた。脂肪組織は xanthine oxidoreductase (XOR) の発現と活性が高い組織の一つで、XOR による尿酸産生過程は脂肪組織や血管内皮の炎症を引き起こし、それらはインスリン抵抗性や動脈硬化をもたらすと考えられている。そのため、テネリグリプチンの尿酸低下機序解明のため Wistar ラットと 3T3-L1 細胞を用いて検証を行った。雄 Wistar ラット生後 6 週目より通常食群、高脂肪食群に分け、さらに各群においてテネリグリプチン投与 (~4mg/kg/日) 群とコントロール群に分けて、10 週目まで薬剤投与、自由摂食による飼育を続けた。10 週目における各群ラットの血漿尿酸値を測定し、精巣上体脂肪組織における xanthine dehydrogenase (Xdh) mRNA 発現を qRT-PCR にて評価した。XDH は XOR の生体内変化体である。血漿尿酸値は、高脂肪食群ではテネリグリプチン投与によりコントロール群と比較して 22.6%減少 (P=0.035) した。通常食群ではテネリグリプチン投与群の方が平均 8.7%低下したものの、コントロール群と比較して有意差は生じなかった。また、精巣上体周囲脂肪組織の Xdh mRNA 発現については、高脂肪食群においてテネリグリプチン群はコントロール群と比較して 32% (P=0.005) 有意に低下した。なお、各群におけるテネリグリプチン投与群とコントロール群において各週ともに体重に有意な差は見られなかった。これらにより脂肪でのテネリグリプチンの XOR 発現抑制による尿酸低下作用の可能性を示した。次にマウス 3T3-L1 前脂肪を分化誘導後 14 日目の細胞を実験に用いた。テネリグリプチン刺激 3 時間後の 3T3-L1 脂肪細胞での Xor mRNA 発現は、テネリグリプチン濃度 1, 5, 10 <math>\mu</math>M においてそれぞれ 45% (P &lt; 0.01)、35% (P &lt; 0.01)、34% (P &lt; 0.01) 有意に減少した。また、DPP-4 (200ng/ml) 刺激 12 間後の 3T3-L1 脂肪細胞での Xor mRNA 発現は 49% (P &lt; 0.01) 有意に増加したが、テネリグリプチン (10 <math>\mu</math>M) 刺激により 3T3-L1 脂肪細胞での Xor mRNA 発現は 26% (P &lt; 0.01) 有意に減少した。これらによりテネリグリプチンが尿酸を低下させた機序として脂肪組織への移行性が高く、脂肪組織での DPP4 を阻害することで XOR を間接的もしくは直接的に抑制し、尿酸値を低下させている可能性が示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

# 学位論文審査結果報告書

平成28年7月13日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の予備審査を終了したので報告いたします。

## 【審査結果要旨】

氏名 森谷 千尋

学位論文題名 Teneligliptin decreases the uric acids levels by reducing xanthine dehydrogenase expression in white adipose tissue of the male Wistar rats.

2型糖尿病患者において、テネリグリプチンが血糖の改善のみならず尿酸代謝を改善することを先行臨床研究により認めたことから、テネリグリプチンの尿酸低下機序解明のため Wister ラットと3T3-L1脂肪細胞を用いて検証を行った研究である。雄 Wister ラット高脂肪食を摂食させ、テネリグリプチンを投与したところ、血漿尿酸値はテネリグリプチン投与によりコントロール群と比較して22.6%減少することを明らかにした。また、精巣上体周囲脂肪組織の XDH mRNA 発現が、テネリグリプチン群はコントロール群と比較して32%有意に低下することを明らかにした。これらにより脂肪でのテネリグリプチンの XOR 発現抑制による尿酸低下作用の可能性を示した。また、テネリグリプチン刺激3時間後の3T3-L1脂肪細胞での XOR mRNA 発現は、テネリグリプチン投与により有意に減少することを明らかにした。さらに、DPP-4刺激12時間後の3T3-L1脂肪細胞での XOR mRNA 発現は有意に増加したが、テネリグリプチン刺激により XOR mRNA 発現は有意に減少することを明らかにした。これらによりテネリグリプチンが尿酸を低下させた機序として、本薬剤が脂肪組織への移行性が高く、脂肪組織での DPP4を阻害することで XOR を抑制し、尿酸値を低下させている可能性を推察した。

申請者から提出された「学位論文（未発表）、参考論文等」および平成28年6月21日および22日に行われた学位論文予備審査会での口頭発表について、3名の審査委員にて総合的に検討を行なったところ、申請者の論文は学位を授与するに値すると判定したので報告する。

論文審査委員

主査	小島祥敬
副査	千葉英樹
副査	石川和信