Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition by Linagliptin Attenuates Obesity-Related Inflammation and Insulin Resistance by Regulating M1/M2 Macrophage Polarization

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 諸葛, 芬, Zhuge, Fen メールアドレス: 所属: 金沢大学, 金沢大学, 金沢大学
URL	http://hdl.handle.net/2297/47006

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号　医薬保博甲第72号　氏名　Zhuge Fen
論文審査担当者　主査　山本　靖彦
副査　井上　啓
篁　俊成

学位請求論文
題　　名　DPP-4 inhibition by linagliptin attenuates obesity-related inflammation and insulin resistance by regulating M1/M2 macrophage polarization
リナグリプチンによるDPP-4阻害は、マクロファージのM1/M2極性を調節し、肥満による炎症とインスリン抵抗性を減弱する
掲載雑誌名　Diabetes　第65巻第10号　2966頁～2979頁
平成28年10月掲載

自然免疫系とエネルギー代謝の関連性は古くから知られていたが、肥満の脂肪組織にマクロファージやT細胞等が浸潤していることが明らかにされて以来、持続的な低レベルの炎症はインスリン抵抗性を病態基盤とする代謝疾患の発症に密接に関わっている。特に、肥満の代謝臓器（脂肪組織、肝臓等）に浸潤するマクロファージの量及び極性の変化は、インスリン抵抗性の発症と維持に重要な役割を担っている。Dipeptidyl peptidase-4（DPP-4）は、消化管ホルモンのGLP-1やGIPを不活化させる分解酵素であると共に、T細胞やマクロファージ等の表面にCD26として存在する膜結合型蛋白であり、免疫応答・炎症に関わる多数のケモカインやペプチドを分解し、その活性制御に関与している。しかし、マクロファージを介した炎症及びインスリン抵抗性の病態形成におけるDPP-4の役割は不明であった。本研究において、我々は、高脂肪食負荷肥満（DIO）マウスにおける脂肪組織や肝臓のマクロファージの浸潤と極性に与えるDPP-4阻害薬リナグリプチンの効果を検討した。通常食群に比し、DIO群の脂肪組織ではDPP-4の遺伝子発現は増加し、脂肪細胞分画に比して間質血管分画に優位であった。蛍光免疫染色において、DPP-4はDIOマウスの脂肪組織におけるcrown-like structureを構成するF4/80陽性マクロファージに高発現していた。フローサイトメトリー解析では、DPP-4は脂肪組織マクロファージのうち、炎症惹起性のM1マクロファージに強く発現しており、肥満の脂肪組織ではDPP-4陽性マクロファージの浸潤が増加していることが明らかとなった。一方、リナグリプチンを投与したDIOマウスでは、非投与の対照DIOマウスに比し、脂肪肝、耐糖能異常、インスリン抵抗性が改善し、脂肪組織と肝臓の炎症の減弱を伴っていた。また、リナグリプチンはシタグリプチンに比して強いDPP-4活性の阻害と抗酸化能を示した。リナグリプチンは脂肪組織と肝臓におけるM1マクロファージの浸潤・蓄積を減少させる一方、炎症抑制性のM2マクロファージを増加させ、肥満による炎症とインスリン抵抗性を減弱させた。このリナグリプチンによる炎症抑制には、DPP-4の基質であるマクロファージ遊走因子MIP-1αによる脂肪や肝臓へのマクロファージの浸潤を阻害する機序が関与していた。以上、DPP-4阻害薬リナグリプチンは、マクロファージのM1/M2極性を調節し、肥満による炎症とインスリン抵抗性を減弱する。DPP-4阻害薬は、従来のインクレチン分泌を介した血糖降下作用に加え、インスリン抵抗性を改善させるという面においても、２型糖尿病の治療に有用である可能性がある。

これらの結果は、糖尿病における炎症の役割とDPP-4阻害薬リナグリプチンの作用を考える上で重要な知見で、代謝・糖尿病学に貢献できる労作であり学位に値すると評価された。