

(様式6-C) (Form6-C) C. 学位論文 (Thesis) で発表論文のない場合

Shreya Shrestha 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 CD11c-dependent ablation of the Protein Tyrosine Phosphatase Shp1 improves insulin resistance

(プロテインチロシンホスファターゼShp1のCD11c依存性除去はインスリン抵抗性を改善する)

学位論文 (Thesis)

発表予定論文

CD11c-dependent ablation of the Protein Tyrosine Phosphatase Shp1 improves insulin resistance

The EMBO Journal (投稿中)

Shreya Shrestha, Yoriaki Kaneko, Masato Kinoshita, Yoichi Imai, Mitsuharu Watanabe, Yuko Ohishi, Masao Nakasatomi, Hiroko Hamatani, Toru Sakairi, Hidekazu Ikeuchi, Yasuyuki Saito, Hiroshi Ohnishi, Takashi Matozaki, and Keiju Hiromura

#### 論文の要旨及び判定理由

肥満はインスリン抵抗性に密接に関連し、2型糖尿病の危険因子である。肥満では内臓脂肪組織の慢性炎症が生じインスリン抵抗性の原因となるなど、免疫炎症細胞が関与することが知られている。Shp1はチロシンホスファターゼであり、多くの血球細胞に発現しシグナル伝達経路を負に制御する。本研究では樹状細胞マーカーであるCD11c特異的にShp1を欠損させた遺伝子改変マウス (CKOマウス) を用いて、樹状細胞の機能異常と肥満における耐糖能異常やインスリン抵抗性との関連を検討した。CKOマウスまたはコントロールマウスに、高脂肪食を与え食事誘発性肥満モデルを作成したところ、体重増加については両群で差がみられなかったが、高脂肪食投与12週間後に実施したブドウ糖負荷試験とインスリン抵抗性試験では、コントロールマウスと比較してCKOマウスでは耐糖能とインスリン感受性の改善がみられた。インスリン抵抗性の指標として測定したHOMA-IRも、CKOマウスで低値であった。血中のコレステロール、トリグリセリド、非エステル化脂肪酸 (NEFA) などの脂質パラメーターも、CKOマウスで低値であった。高脂肪食では肝臓の脂肪変性を生じるが、HE染色やオイルレッドO染色で肝臓の脂肪変性、脂肪蓄積を評価すると、CKOマウスの方が病変は軽度であった。CKOマウスでは高度な脾腫がみられ、脾臓でのグルコースの取り込み増加が耐糖能改善の1つの要因と考えられた。また血中の各種サイトカインを測定すると、高脂肪食により両マウスとも炎症性サイトカインであるIL-6およびTNF- $\alpha$ の増加がみられたが、抗炎症性サイトカインであるIL-10については、コントロールマウスでは高脂肪食での増加がみられないのに対して、CKOマウスでは有意な増加がみられた。以上より、CD11c特異的にShp1を欠損させたマウスでは、脾腫によるグルコース取り込み増加とIL-10の産生亢進が生じ、これにより耐糖能やインスリン抵抗性が改善するものと考えられた。本論文は樹状細胞の機能異常が、高脂肪食における耐糖能やインスリン抵抗性に影響をすることを示したものであり、肥満と免疫細胞の関連を考える上で意義のある研究と考え、博士 (医学) の学位に値するものと判定した。

令和3年8月27日

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）  
放射線診断核医学分野担任 対馬 義人 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）  
皮膚科学分野担任 茂木 精一郎 印

副査 群馬大学准教授（医学系研究科）  
血液内科学分野担任 半田 寛 印