









最終試験結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 1123 号	氏 名	朝倉 充俊
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授	今井 浩孝 服部 成介 田辺 光男 厚田 幸一郎	   
<h2>成 績</h2> <h3>合 格</h3> <p>[試験結果の要旨]</p> <p>論文審査担当者は、平成29年1月26日に審査委員会を開催し、朝倉充俊 氏に対して学位論文内容及び関連事項に関する試問を行った結果、十分な学力があるものと認め、合格と判定した。</p> <p style="text-align: right;">以 上</p>			

学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 甲 第 112号	氏 名	朝倉 充俊
論文審査担当者	(主査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授 (副査) 北里大学教授	今井 浩孝 服部 成介 田辺 光男 厚田 幸一郎	   
<p>[論文題目] 2型糖尿病治療薬ビルダグリプチンの適正使用に向けた薬物動態研究</p> <p>[論文審査結果の要旨] 朝倉氏は、急速に使用が増えている新しい2型糖尿病治療薬である DPP-4 阻害薬ビルダグリプチン (VDG) に注目し、明らかになっていない主要代謝酵素、肝臓の副作用のメカニズムの解析を基礎及び臨床の両面から行った。VDG の約 50% はシアノ基が加水分解され M20.7 に代謝されて排泄されることが明らかとなっていたが、その主要な代謝酵素、主要な代謝臓器は明らかになっていなかった。朝倉氏は、過去の知見から DPP-4 そのものに着目し、ヒト DPP4 高発現細胞株を作成し、DPP-4 が VDG の M20.7 への直接分解活性を有していることを明らかにした。この分解活性は、DPP4 のインクレチン分解の活性中心が必要であること、ヒト DPP-4 遺伝子中で最も SNP 頻度が高い R623Q 変異体では、インクレチンの分解活性には影響がないが、M20.7 への分解活性の低下が観察され、遺伝子多型による VDG の代謝への影響がおきる可能性を示した。またマウス及びヒト肝臓ミクロソーム画分で最も強い VDG の代謝活性があること、ヒト肝臓ミクロソームには DPP4 インクレチン分解活性及び M20.7 への分解活性に個人差があることを明らかにした。VDG による肝障害のメカニズムの解析では、マウスを用いた <i>in vivo</i> でのマイクロアレイの解析から、VDG が肝臓において炎症関連蛋白質 S100A8, A9 の誘導がおきること、VDG による肝細胞 HepG2、炎症細胞 HL60 で両遺伝子の誘導、及び炎症細胞での S100A8, A9 蛋白質の分泌の増加がみられることを明らかにした。また臨床研究として VDG 投与患者の後ろ向き研究から、実際に VDG 投与により約 20% の患者においてに弱い肝障害がおきていることも明らかにした。</p> <p>本研究では、VDG の代謝について基礎及び臨床研究を行い、新奇性の高い結果を得て既に論文 4 報にまとめている。以上のことから、学位論文は、博士 (薬学) の学位に十分値するものであると判断し、学位審査を合格と判定した。</p> <p style="text-align: right;">以上</p>			