OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Therapeutic vaccine against DPP4 improves glucose metabolism in mice
Author(s)	Pang, Zhengda
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/51963
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	ホウ　セイタツ Pang　Zhengda
論文題名 Title	Therapeutic vaccine against DPP4 improves glucose metabolism in mice (DPP4を標的とした治療ワクチンがマウスの糖代謝を改善する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

The increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with a significant economic burden. We developed and assessed a novel dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)-targeted immune therapy to increase glucagon like peptide 1 (GLP-1) hormone levels and improves insulin sensitivity for the prevention and treatment of T2DM.

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

We selected 3 suitable regions in DPP4 as candidate targets for a vaccine and conjugated these peptides with keyhole limpet hemocyanin (KLH), which presents a variety of T cell epitopes to induce helper T cell responses. Immunization with the DPP4 vaccine in C57BL/6J mice successfully increased the DPP4 titer, inhibited the plasma DPP4 activity, and induced an increase in the plasma GLP-1 level. Moreover, this elevated titer was sustained for three months. We then assessed the efficacy of this vaccine in two animal models: high fat diet (HFD)-fed C57BL6/J mice and the diabetic KK-Ay and db/db mouse strains, which are commonly used as rodent models of insulin resistance and early onset T2DM, respectively. In mice fed a high fat diet (HFD), DPP4 vaccination resulted in improved postprandial glucose excursions, insulin sensitivity, and in the diabetic KK-Ay and db/db mice strains, DPP4 vaccination significantly reduced glucose excursions and increased both the plasma insulin and pancreatic insulin content. Importantly, T cells were not activated following challenge with DPP4 itself, which suggests that this vaccine does not induce cell mediated autoimmunity. Additionally, no significant immune mediated damage was detected in cells and tissues where DPP4 is expressed.

〔総　括(Conclusion)〕

The DPP4 vaccine markedly improved insulin resistance and delayed the development of T2DM by increasing GLP-1 secretion without eliciting an autoimmune response. Thus, the DPP4 vaccine could provide an affordable and effective alternative for T2DM treatment.

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　Pang　Zhengda

論文審査担当者	（職）	氏　名
主　査	大阪大学教授	森木 宏史
副　査	大阪大学教授	宮崎 純一
副　査	大阪大学教授	下村 伊一郎

論文審査の結果の要旨

感染症や癌に対する予防治療・免疫治療として用いられてきたワクチン治療を２型糖尿病治療薬として応用することを目的とした。ますは標的分子として、その機能を持続的に阻害しても低血糖の起こしにくいDPP-4を選択し、それに対するワクチンを作成しました。自己免疫疾患を惹起することなく、効率よく抗体を産生させることのできる抗原部位を選択し、３回のワクチンにより抗体の産生を誘導して血中のDPP-4活性を数ヶ月間持続的に低下させることに成功しました。高脂肪食負荷した糖尿病マウスなどにこのDPP-4ワクチンを投与したところ、血中インスリンの上昇と糖代謝の改善が確認されました。DPP-4の標的であるインクレチンは、糖代謝だけでなく、様々な循環器疾患にも関係する可能性が多数示されておりました。

よって、本研究は新規治療法としてマウスの糖代謝を改善するDPP4治療ワクチンの有効性と安全性を示した点で有益な研究であり、学位の授与に値すると考えられる。