

## 論文の内容の要旨

氏名：小 池 将 夫

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：2型糖尿病モデルマウスを用いた GLP-1 受容体作動薬及び SGLT2 阻害薬の薬効メカニズムの  
解明

国際糖尿病連合の発表によれば、糖尿病人口は世界的に増加しており、2045年までに7億人に増加すると予測されている。糖尿病の主要な原因の一つである肥満も同様に増加傾向で肥満は糖尿病とは独立して心血管疾患、高血圧や脳卒中、様々な悪性腫瘍などのリスクとなる。一方で非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）は両疾患と密接に関わっており、本邦でも有病率が増加していることが報告されている。糖尿病及び肥満がそれぞれに NAFLD の発生・進行に関係している可能性が提唱されているとともに、NAFLD が 2 型糖尿病を増悪させる因子とも考えられている。そのため、2 型糖尿病と肥満及び NAFLD を同時に改善させることが今後の糖尿病治療において非常に重要であると考えられている。2000 年以降に登場した GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬や SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) 阻害薬は糖尿病治療薬として強力な血糖降下作用を有しているだけでなく、大規模臨床試験でそれぞれに心血管系疾患に有益な効果をもたらすことが示されている。NAFLD に対しても同様に GLP-1 受容体作動薬は肝実質細胞には受容体が存在しないために直接の作用はないと考えられるが、病態の改善効果を有している可能性がある。SGLT2 阻害薬では体重減少を介した作用と別に、NAFLD の病態の改善効果も報告されている。このように両薬剤は現在の糖尿病治療の主役となってきたが、薬剤のメカニズムの検討は、十分に行われているとはいえない。

本研究では GLP-1 受容体作動薬および SGLT2 阻害薬の効果およびそのメカニズムを解明するため、C57BL/6J を高脂肪食で飼育し、軽度の耐糖能異常と肥満を伴う Diet Induced Obesity (DIO) マウスおよびレプチン受容体の異常による過食のために、著明な肥満を呈し、野生型マウスの 2 倍以上の高血糖、10 倍以上の高インスリン血症となる自然発症肥満糖尿病マウスである +Lepr *db* / +Lepr *db* (*db/db*) マウスを用い、GLP-1 受容体作動薬として liraglutide、SGLT2 阻害薬として ipragliflozin を用いて、両薬剤の直接比較を行うとともに、併用効果についても検討した。

両糖尿病モデルマウスをそれぞれ無作為に 4 群（コントロール群、liraglutide 単独投与群、ipragliflozin 単独投与群、併用群）へ分け、4 週間の薬剤投与を行った。薬剤投与後に 2 型糖尿病の基盤病態となる膵臓と肝臓の病態に対する両薬剤の効果を、糖代謝、脂質代謝に対する影響とともに検討した。薬剤投与期間中に摂餌量・体重測定、IPGTT (intraperitoneal glucose tolerance test) を行い、血液、膵臓、肝臓でそれぞれに解析を行った。

今回の結果から、進行期の糖尿病では、liraglutide は血糖降下作用を発揮しないが、進行した糖尿病でも、ipragliflozin が血糖降下作用を示すことが明らかになった。また、併用効果を初めて検討することにより、両薬剤の併用療法は、いくつかの項目に対して相加的な効果が認められたことから、併用による相加効果が期待できる可能性が示唆された。