

国際糖尿病連合（International Diabetes Federation, IDF）の発表によれば、世界の糖尿病人口は爆発的に増加しており世界中で4億6300万人、全世界の糖尿病有病率は9.3%に達するとし、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（NAFLD）は両疾患と密接に関わっており、米国で最も一般的な肝疾患であり、8千万人以上の米国人が罹患し、本邦でも有病率の増加していることが報告されている。有病率は、BMIあるいは空腹時血糖値の増加に伴って増加し、両疾患がそれぞれに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年代に登場したGLP-1受容体作動薬やSGLT2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医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、肝組織内の炎症に関与する細胞上の受容体への作用を介して、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、GLP-1受容体作動薬およびSGLT2阻害薬は、現在の糖尿病治療の主役となってきているが、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。GLP-1受容体作動薬とSGLT2阻害薬のどちらを選択すべきか？という疑問に対する臨床試験も行われていない。GLP-1受容体作動薬で治療中の患者へのSGLT2阻害薬の追加投与が、有効であることが示されているが、その分子基盤も未解明のままである。2型糖尿病のどの段階で使用するとより効果的であると考えられるかなども未解明の問題である。

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、Diet Induced Obesity (DIO) マウスを初期 2 型糖尿病モデル、+ Lepr <db> / + Lepr <db> (db/db)マウスを進行期 2 型糖尿病モデルとして、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。特に 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 を行い、血液、膵臓、肝臓でそれぞれに解析を行った。

摂餌量・体重変化に関しては共に liraglutide 単独投与により両モデルマウスで減少を認めた。一方で ipragliflozin 単独投与ではヒトに投与した際にみられる体重減少は認めなかった。併用においては DIO マウスでは、体重減少が認められ、db/db マウスでは体重増加の抑制が認められた。

糖代謝に関して DIO マウスではいずれの薬剤投与群でも血糖コントロールを改善させた。しかし、db/db マウスにおいて、liraglutide 単独投与は血糖コントロールの改善をもたらさず、モデルマウス間（糖尿病病期）で差がみられた。しかしながら db/db マウスにおいて、ipragliflozin を投与することにより、膵インスリンコンテンツ、膵臓切片の免疫組織化学染色におけるインスリン染色面積共に CTL 群よりも大きい傾向となり、SGLT2 阻害薬の膵 β 細胞を保護する可能性が示唆された。

血中肝逸脱酵素、血中脂質濃度においては、liraglutide 投与は全体的に減少させる方向にあり、ipragliflozin 投与での効果は限定的であった。この効果のメカニズムを検討するために肝臓組織で解析を行った。NAFLD Activity Score では CTL 群と比べていずれの薬剤投与でスコアは改善しており、ipragliflozin を投与されたマウスでは特に顕著であった。そして、肝臓内脂質コンテンツは、両モデルにおいて、いずれの治療介入によっても、減少が認められた。この結果を基に分子メカニズムを解明するために肝臓内糖新生及び脂質代謝に関する酵素・輸送体タンパクの mRNA の発現量を測定した。糖新生の律速酵素である PEPCK、G6Pase 遺伝子の発現を検討したが、いずれの治療においても変化を認めなかった。

次に、肝臓の脂質代謝は、肝臓への脂質取込みおよび肝臓内での脂質の合成と脂質の燃焼

および放出を担う主要な遺伝子の発現を検討した。その結果、両モデルでこれら遺伝子の発現変化は、ほぼ同様であることが分かった。脂肪の取り込み (FATP2 および FATP4) を低下させ、脂肪の合成 (SREBP1c、FAS、ACC1) を低下させる方向であった。また、脂肪の燃焼 (PPAR α 、ACOX1 および CPT1 α) や脂肪の放出 (MTTP) を促進する酵素・輸送担体の発現は低下していた。脂肪の燃焼・脂肪放出の低下・減少は、肝臓内脂肪減少と反対方向であるので、原因ではなく、肝臓内脂肪減少のため起こった変化と考えられるかもしれない。また、FATP4 のノックアウトマウスでは、血中脂質が上昇するとの報告があり、今回検討したマウスモデルでは、いずれも血中脂質が低下していたので、FATP4 の低下が最初に起こったとは、考えにくかった。むしろ、SGLT2 阻害薬ではブドウ糖の直接尿中排泄による糖不足 (エネルギー不足) で代償エネルギーとして脂質が使用され、血中脂質が最初に低下した可能性があると考えられる。また GLP-1 受容体作動薬では食欲抑制効果による摂餌量低下でエネルギー貯蓄が抑えられ、SGLT2 阻害薬同様に代償エネルギーとして使用された血中脂質が最初に低下したとも考察される。これらの相互連関に関しては、さらなる検討が必要である。

また NAFLD の進行においては、肝臓内での脂肪毒性による炎症と線維化が関係するといわれており本実験でも代表的な炎症・線維化マーカー遺伝子 mRNA の相対的発現量を測定したが、他より明らかに発現量自体が低く、信頼できる結果を得ることができなかった。

以上より分かったこととしては、liraglutide は初期 2 型糖尿病により有効であり、そのメカニズムの少なくとも一部に、肝臓での脂質代謝の改善が関与しており、は、初期 2 型糖尿病だけでなく、進行期 2 型糖尿病にも有効であり、そのメカニズムの一部としては、膵 β 細胞の保護作用と肝臓での脂質代謝の改善が関与していた。両薬剤の併用療法は、検討した一部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こと、が挙げられる。その一方で併用に関しては多くのパラメーターで併用による相加効果が認められなかった。原因としては SGLT2 阻害薬を混餌とし摂餌制限

を行わなかったため、食餌量によって、ipragliflozin の投与量が影響されてしまったことや、標本数も十分ではなかったことが挙げられる。今後の研究では、このような点の検討・改善が必要と考える。