

## 論文の内容の要旨

氏名：田久保 正 洋

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：糖尿病発症 ApoE 欠損マウスを用いた GLP-1 受容体作動薬及び SGLT2 阻害薬併用の動脈硬化性病変と腎病変への効果の解析

【背景】GLP-1 受容体作動薬や SGLT2 阻害薬が心血管疾患、腎疾患へ有益な効果をもたらすことが注目されている。ApoE 欠損高脂血症マウスで GLP-1 受容体作動薬と SGLT2 阻害薬単独投与が動脈硬化性病変や腎病変を改善することは示されているが、両薬剤の併用については動脈硬化性病変や腎病変抑制の相互作用は未だ明らかになっていない。

【目的】SGLT2 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の両薬剤併用において、単剤投与と比較し、心血管動脈硬化性病変や腎病変の発生を抑制するかを解明するために、糖尿病を発症した ApoE 欠損高脂血症マウスを用いて、SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬の単独投与、または両薬剤の併用投与を行い、大動脈と腎臓の組織学的な評価と、動脈硬化や腎障害に関連するマーカーの遺伝子発現の変化を検討した。

【方法】8 週齢の自然発症 ApoE 欠損高脂血症マウスに nicotinic acid 120 mg/kg、streptozotocin 100 mg/kg を隔日 2 回腹腔内投与し、2 型糖尿病高脂血症モデルマウスを作製した。一部のマウスは糖尿病を発症させない CTL 群とした。9 週齢の糖尿病を発症させた ApoE 欠損マウスを未治療群（糖尿病発症あり）、LIRA 群（liraglutide 単独投与）、IPRA 群（ipragliflozin 単独投与）、COMBO 群（両薬剤併用投与）に振り分け、薬剤投与 8 週間後に腹腔内ブドウ糖負荷試験（IPGTT）を行った後、大動脈と腎臓を摘出し解析した。

【結果】IPGTT の AUC は、CTL 群  $26940 \pm 1112$  mg min/dL、未治療群  $46764 \pm 2379$  mg min/dL、LIRA 群  $26463 \pm 1580$  mg min/dL、IPRA 群  $29290 \pm 1161$  mg min/dL、COMBO 群  $22698 \pm 948$  mg min/dL と未治療群よりも治療群で有意に低下した。IPRA 群と COMBO 群を比較すると AUC は COMBO 群で有意に低下した。大動脈洞の oil red O 染色陽性面積割合は CTL 群  $4.4 \pm 0.5\%$ 、未治療群  $13.4 \pm 0.8\%$ 、LIRA 群  $7.1 \pm 2.3\%$ 、IPRA 群  $7.9 \pm 2.7\%$ 、COMBO 群  $6.0 \pm 1.0\%$  であり、未治療群と比較して COMBO 群でのみ有意に低下した。大動脈での MCP-1 の遺伝子発現は未治療群と比較して COMBO 群で有意に低下した。5 群間で腎糸球体の形態学的な変化は認めなかったが、腎での炎症、線維化、脂質代謝関連マーカーの遺伝子発現が COMBO 群で改善した。

【考察】糖尿病を発症した脂質異常症マウスに対して、早期から GLP-1 受容体作動薬と SGLT2 阻害薬を併用投与することで、大動脈での単球の内皮細胞浸潤抑制による動脈硬化性病変の抑制と、腎臓での炎症、線維化、脂質代謝関連マーカーの遺伝子発現の改善を来した可能性を示唆した。