

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主 査) 教授 阿 部 雅 紀

(副 査) 教授 奥 村 恭 男 教授 日 臺 智 明

教授 槇 島 誠

田久保 正洋 氏が提出した学位論文「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」につき審査した。

糖尿病は心血管疾患、動脈硬化、慢性腎臓病の危険因子であり、糖尿病治療薬による合併症抑制効果が注目されている。本研究では、ApoE 欠損高脂血症マウスに対し、nicotinamide と streptozotocin を投与し、2 型糖尿病高脂血症モデルマウスを作製した。2 型糖尿病高脂血症モデルマウスに対し、GLP-1 受容体作動薬の Liraglutide (LIRA 群) と SGLT2 阻害薬の Ipragliflozin (IPRA 群)、およびそれらの併用投与 (COMBO 群) を行い、糖尿病を発症させないコントロール群 (CTL 群)、未治療群 (糖尿病未治療群) との間で、大動脈の動脈硬化性病変と腎臓の組織学的所見に対する効果を検討した。また、大動脈および腎臓における炎症、線維化、脂質代謝関連マーカーの遺伝子発現についても検討を行った。

動脈硬化病変の評価は血管壁の脂肪細胞を染色する Oil red O (ORO)染色を用い、大動脈洞部にて観察を行った。ORO 陽性面積は CTL 群 $4.4 \pm 0.5\%$ に対して、未治療群 $13.4 \pm 0.8\%$ と有意に増加を認めた。また、ORO 染色陽性面積は未治療群に比較し、COMBO 群 $6.0 \pm 1.0\%$ と有意な低下を認めた。大動脈の MCP-1 遺伝子発現は未治療群に比較し、COMBO 群で有意な低下を認めた。腎臓については 5 群間で組織学的所見に有意な差は認められなかったが、炎症、線維化、脂質代謝関連マーカーの一部の遺伝子発現は LIRA 群と COMBO 群で有意な低下を認めていた。よって、GLP-1 受容体作動薬と SGLT2 阻害薬の併用投与は動脈硬化性病変に有益な効果をもたらす可能性が示唆された。

これまで、GLP-1 受容体作動薬や SGLT2 阻害薬の単独投与による同様の検討は行われていたが、併用投与による検討は行われておらず、新規性があり学術的にも意義の高い研究と考えられた。今後、世界的にも糖尿病患者の増加が危惧される。本研究は、糖尿病の合併症である心血管疾患や腎臓病の発症を抑制する可能性を示唆しており、糖尿病診療の進歩に多いに貢献するものである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 5 年 2 月 22 日