

氏名（本籍）	伏見 佳朗（岡山県）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲第 703 号
学位授与日付	令和 4 年 3 月 10 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Early combination therapy of empagliflozin and linagliptin exerts beneficial effects on pancreatic β cells in diabetic <i>db/db</i> mice
審査委員	教授 日野 啓輔 教授 塩谷 昭子 教授 上野 富雄

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

2 型糖尿病患者では糖尿病と診断される数年前から膵 β 細胞の機能低下が起きており、これが次第に進行することで最終的に糖尿病を発症する。それゆえ、糖尿病患者ではいかに膵 β 細胞量や機能を保持するかが重要な課題である。DPP4 阻害剤は GLP-1 の切断・分解を阻害し、グルコースまたは栄養刺激によるインスリン分泌を促進し、グルカゴンの分泌を抑制する。一方、SGLT2 阻害剤は腎近位尿細管からのグルコース再吸収を抑制し、尿中グルコースの排泄を増加させる。申請者らはこれまでに DPP4 阻害剤単独あるいは SGLT2 阻害剤単独でも膵 β 細胞量や機能を保護することを報告しているが、本研究では糖尿病 *db/db* マウスに DPP4 阻害剤のビルダグリプチンと SGLT2 阻害剤のルセオグリフロジンを 2 週間投与し、作用機序の異なる 2 剤の併用療法がそれぞれの単剤投与と比べて膵 β 細胞量や機能に対してより良好な効果をもたらすか否かについて糖尿病早期（7 週齢）と進行期（16 週齢）にわけて解析を行った。ルセオグリフロジンあるいは併用療法では血糖値を有意に低下させたが、膵 β 細胞量や機能は糖尿病早期に行った併用療法でのみ有意に増加した。さらに、GLP-1 受容体の発現も糖尿病早期の併用療法でのみ有意に増加した。併用療法は膵 β 細胞のアポトーシス抑制には関与せず、膵 β 細胞の増殖を亢進させた。以上の成績は糖尿病早期での両薬剤の併用療法が膵 β 細胞量や機能を維持するには有効な治療法であることを示している。最近 DPP4 阻害剤と GLT2 阻害剤の合剤も臨床的に使用できるようになった状況において併用療法が膵 β 細胞量や機能により良好な効果をもたらすことを基礎的に明らかにした点は臨床的インパクトが大きく、本論文は科学的・医学的に非常に価値のある論文と考えられる。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

申請者は上記の研究内容について 15 分間で簡潔にしてかつ要点をまとめて説明を行った。説明内容はスライドを使いながらわかりやすく行われた。申請者らの論文も含む既報の論文と今回の学位論文との結果の相違（既報の論文では DPP4 阻害剤単独、SGLT2 阻害剤単独でも膵β細胞保護作用が認められたが、本論文では認めなかった）についての質問があったが、これに対しマウスモデルの相違や薬剤の投与方法あるいは投与期間等の違いを説明し的確に回答を行った。また、DPP4 の発現組織に関する質問に対しても的確に回答を行ったが、マクロファージにおける DPP4 発現の意義については十分に調べていないとの返事であった。また、糖毒性を軽減するためにまず SGLT2 阻害剤単独を投与し、それから併用療法を行う場合と最初から併用療法を行う意義の相違についての質問に対しても的確に回答を行った。さらに、糖毒性を軽減して DPP4 阻害剤による GLP-1 増加が GLP-1 受容体を増加させる機序については不明の点が残されていたが、この点についても研究の limitation を明確にした上で作用機序についての考察を述べることができた。臨床応用への観点から本併用療法が無治療進行期の 2 型糖尿病患者へも対応できるかという質問に対しても、この併用療法の限界を述べより早期の介入を行うことで膵β細胞の保護が促進される可能性を説明した。

全体的に臨床から導き出された作業仮説が明確であり、これを証明するためにきちんと実験系が組まれていた。研究自体は Scientific reports という quality journal に掲載されており、また参考論文のうち 3 編は筆頭著者として英文論文ならびに英文症例報告を発表している。以上から、申請者の研究遂行能力は高く、今後の研究の発展も期待される。