

氏 名（本籍） おかうち 岡山 せいぞう 省三 （ 香川県 ）

学 位 の 種 類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 634 号

学位授与日付 平成 28 年 3 月 17 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 Protective effects of SGLT2 inhibitor luseogliflozin on pancreatic  $\beta$ -cells in obese type 2 diabetic *db/db* mice

審 査 委 員 教授 栗林 太 教授 守田 吉孝 教授 下屋 浩一郎

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

糖尿病治療薬として近年使用され始めた SGLT2 阻害薬である luseogliflozin の糖代謝改善機構の解析である。SGLT1 は腸管の上皮細胞に発現し、食事由来のグルコースの体内吸収に寄与する。グルコシダーゼ阻害薬は多糖からグルコースへの分解を抑制することにより、SGLT1 依存性の血糖値上昇を抑えるものとして使用されていた。SGLT1 ホモログとして発見された SGLT2 は腎臓近位尿細管に発現し、糸球体から一旦濾過されたグルコースをナトリウム依存性に再吸収する。そのため SGLT2 阻害薬である luseogliflozin は血糖値を低下させるが、膵  $\beta$  細胞への直接的間接的な影響に関する知見はこれまで乏しかった。申請論文による解析は luseogliflozin の膵  $\beta$  細胞の保護作用の分子機構の解明を目的とし、*in vivo* の実験としては *db/db* マウスを使用した。また、膵臓ランゲルハンス島の分子生物学的な解析や組織免疫学的な解析も行い、luseogliflozin の  $\beta$  細胞保護作用のメカニズムを明らかにした。まず、1) luseogliflozin が糖代謝を改善していることを明らかにした。即ち、luseogliflozin は血糖値の改善はもちろん体重の上昇やインスリンの分泌能の改善をもたらすことをマウスの解析から明らかにした。そして、2) 耐糖能の改善にも寄与すること、膵  $\beta$  細胞を増加させることを明らかにし、更に、3) インスリンや GLUT2 遺伝子の転写の上昇をもたらすことや、逆に  $\beta$  細胞の障害因子として知られている TGF- $\beta$  やコラーゲン等のメッセージの低下を明らかにした。考察においても、上記の各々の結果を丁寧に解析・解説していた。

以上、本申請論文は SGLT2 阻害薬である luseogliflozin の阻害機構を明らかにした点において医学的にすばらしい研究成果と考え、学位論文に足るものと確信する。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

本学位論文提出者である岡内氏の解析結果から SGLT2 阻害薬は今後の糖尿病治療薬として確固たる位置を占めるものと確信できる結果であった。学位審査会の発表におけるイントロダクションにおいても、岡内氏が強調したい SGLT2 阻害薬 luseogliflozin の作用機構の説明のために必要十分な内容であった。大学院生や初期研究者にありがちな不要で冗長なものは一切なく、岡内氏自身が行った研究成果の高さと自信の表れの 1 つと考えられる。審査委員からは、しっかりとしたすばらしい研究成果である、との感想があり質疑応答に入った。岡内氏は審査委員からの全ての質問に短時間かつ明解に応答しており、その内容も的確を得たものであった。例えば SGLT2 阻害薬の作用機構の解明の学外、国内外における研究経過の質問にも的確に解答しており、同分野の専門家の研究内容にも目を向けながら自らの研究を遂行してきたことが伺える。膵β細胞の保護作用に関する質問にも簡潔にしかも分かり易く返答ができていた。応答の内容と態度からも、インスリン分泌の分子機構、糖質代謝と腎機能の全般に関する知見は優れていると考えた。同様に糖尿病治療薬全般や様々な実験手法への知識と探究心も秀でており、岡内氏自身が今後継続するであろう研究の展開も期待が持てる。また、マウス尿糖の測定実験やメッセージ RNA の定量、統計解析等は当然すべき基本的な実験や確認事項であるが、本人の努力と工夫が見られ、苦勞をしながらも自力で研究を前に進めることができる研究者としての資質を備えていると判断した。更に、マウスの実験日数や莫大な数量からも実験に対する熱意や努力の高さを感じることができた。今後の課題として、他の血糖降下薬との膵保護作用の違いや直接的作用の解析を更に検討して行って頂きたい。

以上、本学位論文提出者である岡内氏は、学位授与に値する研究結果と資質を十分備えていると判断した。