



| | |
|------------------------|---|
| Title | SGLT2阻害薬による膵 細胞保護作用の機序の解明 [論文内容及び審査の要旨] |
| Author(s) | 山内, 裕貴 |
| Citation | 北海道大学. 博士(医学) 甲第14984号 |
| Issue Date | 2022-03-24 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/85862 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | theses (doctoral - abstract and summary of review) |
| Note | 配架番号 : 2719 |
| Additional Information | There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL. |
| File Information | YAMAUCHI_Yuki_review.pdf (審査の要旨) |



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 山内 裕貴

主査 教授 本間 明宏
審査担当者 副査 准教授 平田 匠
副査 教授 伊藤 陽一

学 位 論 文 題 名

SGLT2 阻害薬による膵β細胞保護作用の機序の解明

(Elucidation of the mechanism underlying the preservation of pancreatic beta-cell mass and function by sodium glucose co-transporter 2 inhibitor)

Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬ルセオグリフロジンの投与により、肥満 2 型糖尿病モデルである *db/db* マウスでみられる高血糖が改善し、膵β細胞量・機能が保護されることが明らかとなった。しかしその詳細な機序は明らかになっておらず、本研究ではルセオグリフロジンによる膵β細胞保護作用の機序を解明することを目的とした。雄 6 週齢の *db/db* マウスを普通食飼育群とルセオグリフロジン含有特別食飼育群に分け、4 週間の飼育後に膵島を単離した。単離膵島での DNA マイクロアレイ法および Real-time PCR 法による遺伝子発現の解析、メタボローム解析、ミトコンドリア呼吸能と ROS の測定を行った。また膵切片の免疫染色と電子顕微鏡による観察を行った。ルセオグリフロジンの投与により、TCA サイクルに関連する遺伝子発現や代謝産物の濃度が上昇した。また電子伝達系 Complex II に由来する呼吸能が改善し ROS の産生が抑制され、ミトコンドリアの形態が正常に保持された。さらに膵β細胞の成熟や分化に関わる NKX6.1 の発現が改善した。SGLT2 阻害薬による血糖改善効果は、ミトコンドリアにおける過剰な酸化ストレスの抑制を介して NKX6.1 の発現を亢進し、TCA サイクルでの糖代謝を改善することで膵β細胞量・機能を保護した可能性が示唆された。

審査にあたり、まず副査の平田准教授からは、血糖を低下させるだけであれば他の血糖降下薬でも同様な効果が得られるのではないかと質問があり、申請者はマウスにおいて SGLT2 阻害薬と同等に血糖を低下させられる薬剤は少なく、既報でインスリンは血糖を同等に低下させたが膵β細胞量を増加させられなかったため、SGLT2 阻害薬による間接的な血糖降下作用が重要と考えていると回答した。また、Pathway 解析はどのように行ったのかと質問があり、申請者は MicroArray Data Analysis Tool を用いて行ったが、詳細については精査のうえ論文に追記すると回答した。また、SGLT2 阻害薬の投与により Complex II の呼吸能は改善しているが Complex I の呼吸能は低下しておりそれらの動きが一致しないのは

なぜかと質問があり、申請者は電子の伝達は Complex I→III→IVと II→III→IV の経路があり、糖尿病モデルでは低下している Complex II 由来の呼吸能を Complex I 由来の呼吸能を高くすることで代償しているのではないかと推測していると回答した。また、最近実臨床で使用が始まったイメグリミンは Complex II に対しどのように作用するかと質問があり、申請者はイメグリミンが肝臓において Complex I の働きを抑制し Complex III の働きを改善すると報告されているが、膵β細胞においての詳細な検討は少なく、今後の研究が必要であると回答した。また、電子伝達系の呼吸能が亢進することで ROS の産生は増えるはずではないかと質問があり、申請者は過負荷がかかった場合は増えるが、正常な範囲内でスムーズに電子の受け渡しが行われる場合は呼吸能が改善しつつ ROS の産生も低下すると回答した。また、マイクロアレイ解析の結果で発現が上昇していた Cox6a2 は Complex IV に関わる遺伝子だが関与はしていないのかと質問があり、申請者は ATP の産生には寄与していないが、ROS の低下に寄与している可能性があるかと回答した。

副査の伊藤教授からは、Wild type のマウスと糖尿病モデルマウスの比較は既報で行われていないのかと質問があり、申請者は本研究のようなミトコンドリアの電子伝達系に関する詳細な検討は少ないが、遺伝子発現の解析で Wild type ではミトコンドリアでの糖代謝が主体である一方、糖尿病モデルマウスでは解糖系が主体であることが報告されていると回答した。また、マイクロアレイ解析の結果の再現性について問題はないかと質問があり、申請者は当科の別の研究で同様に行われたマイクロアレイ解析の結果においても、SGLT2 阻害薬投与群で発現が上昇している遺伝子は類似した結果が得られており信頼性はあると考えていると回答した。

最後に主査の本間教授からは、今回の結果をうけて本研究を今後どのように発展させていきたいと考えているかと質問があり、申請者は本研究の新規性は SGLT2 阻害薬の投与によりミトコンドリアの電子伝達系における呼吸能が改善した点にあり、今後膵β細胞のミトコンドリア機能に着目した研究がさらに発展し膵β細胞の保護につながればよいと考えていると回答した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。