



Title	消化管ナトリウム・グルコース共輸送体 1（SGLT1）のグルカゴン様ペプチド-1分泌における役割、及び2型糖尿病治療におけるSGLT1阻害の意義に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	小熊, 高広
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13172号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/69373
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takahiro_Oguma_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(薬科学) 氏名 小熊 高 広

学位論文題名

消化管ナトリウム・グルコース共輸送体 1 (SGLT1) のグルカゴン様ペプチド-1 分泌における役割、及び 2 型糖尿病治療における SGLT1 阻害の意義に関する研究

糖尿病は血中グルコース濃度が持続的に上昇する疾患であり、過剰なグルコースにより様々な組織や臓器が傷害されることで多様な合併症が引き起こされる。近年、従来の薬剤で問題となっていた低血糖や体重増加といった副作用リスクの少ない血糖低下薬として dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) 阻害薬というインクレチン関連薬が登場した。インクレチンとは食事摂取に応じて消化管から分泌され、膵β細胞を刺激してインスリン分泌を促進するホルモンを指す。特にグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は食欲抑制作用や膵保護作用など、多面的な抗糖尿病作用を示すことが知られている。DPP4 阻害薬は、インクレチンの分解酵素である DPP4 を阻害することで、インクレチンによるインスリン分泌を促し、血中グルコース濃度を低下させる。

2014 年に新しい血糖低下薬として sodium glucose cotransporter (SGLT) 2 阻害薬が登場した。SGLT はナトリウムとともに細胞外のグルコースを細胞内へと取り込むトランスポーターであり、主に消化管に発現し食物中のグルコースの吸収を担う SGLT1 と、主に腎近位尿細管に発現し原尿中のグルコースの再吸収を担う SGLT2 がよく知られている。SGLT2 阻害薬は、尿細管上の SGLT2 を阻害することでグルコース再吸収を抑制し、血中の過剰なグルコースを尿中に排泄して血中グルコース濃度を低下させる。

最近、健常人を対象とした臨床試験において、SGLT2 阻害薬 canagliflozin が食後の血漿中 GLP-1 濃度上昇を増強させることが報告された。SGLT2 KO マウスではインクレチン分泌に変化が生じないこと、また canagliflozin が弱い SGLT1 阻害活性を持つことから、SGLT1 が GLP-1 分泌に関与するのではないかと考えられているものの、相反する報告もあり、未だ十分なコンセンサスが得られていない。そこで本研究では、複数の SGLT 阻害薬や他の血糖低下薬等を用いて、SGLT1 阻害が GLP-1 分泌に及ぼす影響とそのメカニズムについて検討を行った。また糖尿病モデル動物を用いて、SGLT 阻害薬と DPP4 阻害薬の併用投与が血漿パラメータに及ぼす影響を評価し、その治療学的意義を検討した。

まず SGLT 阻害薬である phloridzin が GLP-1 分泌に及ぼす影響を評価するため、マウスに化合物溶液とグルコース溶液を同時に経口投与し、血漿中 active GLP-1 (aGLP-1) 濃度を経時的に測定した。その結果、phloridzin は糖負荷 30 分後をピークとして血漿中 aGLP-1 濃度を有意に上昇させた。また DPP4 阻害薬である sitagliptin との併用投与は、単独投与時と比べて血漿中 aGLP-1 濃度をより顕著に上昇させた。また、臨床試験において aGLP-1 濃度上昇作用が報告された canagliflozin も同様に検討したところ、canagliflozin も単独投与により血漿中 aGLP-1 濃度を上昇させ、sitagliptin との併用条件下で用量依存的に作用を増強させた。さらに、canagliflozin は単独投与で血漿中総 GLP-1 濃度を上昇させ、血漿中 DPP4 活性を阻害しないことから、aGLP-1 の分解を阻害しているのではなく、GLP-1 分泌を促進させていることが示唆された。

次に、SGLT 阻害薬による aGLP-1 濃度上昇作用と消化管 SGLT1 の関連を調べるため、canagliflozin に比べて SGLT1 阻害活性が約 10 倍強い SGLT 阻害薬 CGMI を用いて検討を行った。CGMI は sitagliptin との併用条件下で用量依存的に血漿中 aGLP-1 濃度を上昇させ、0.3 mg/kg の CGMI と 10 mg/kg の canagliflozin はほぼ同等の aGLP-1 濃度上昇作用を示した。両化合物は SGLT2 に対する阻害活性は同等であることから、aGLP-1 濃度上昇作用におけるこれら SGLT 阻害薬の有効用量の違いには SGLT1 阻害活性が寄与している可能性が考えられた。また CGMI による血漿中 aGLP-1 濃度上昇作用はグルコース溶液を経口負荷した場合のみに認められ、水または脂質溶液を経口負荷した際には作用が認められなかった。さらに CGMI (0.3 mg/kg) とスクロース溶液を経

口投与し、糖負荷 1 時間後の小腸内糖質残存量を測定すると、溶媒投与群に比べて有意に増加していた。SGLT1 はグルコースを基質とし、小腸内の糖質吸収を担っていることから、CGMI は消化管 SGLT1 を阻害して小腸内糖質量を増加させることで血漿中 aGLP-1 濃度を上昇させている可能性が示唆された。また canagliflozin を投与しても糖負荷 1 時間後の小腸内糖質残存量の増加が認められたが、糖負荷 6 時間後には糖質吸収が完了していたことから、SGLT 阻害薬は一過性に糖質吸収を遅延させているものと考えられた。SGLT1 は小腸上部に多く発現する一方、GLP-1 を分泌する L 細胞は小腸下部に多く局在することから、SGLT 阻害薬は小腸上部の SGLT1 を阻害することで糖質吸収を遅延させ、小腸中部・下部で増加した未吸収の糖質が L 細胞を刺激することで GLP-1 分泌が促進されるというメカニズムが考えられる。

異なる構造を持つ SGLT/DPP4 阻害薬でも同様の薬効が認められるか検討するため、SGLT 阻害薬の GTB と TA-1887、また DPP4 阻害薬の CMA と teneligliptin を用いて、両者の併用効果を評価した。GTB は CMA との併用投与により糖負荷後の血漿中 aGLP-1 濃度を有意に上昇させた。また canagliflozin および TA-1887 は、sitagliptin および teneligliptin とのいずれの組み合わせにおいても糖負荷後の血漿中 aGLP-1 濃度を上昇させた。以上より、SGLT/DPP4 阻害薬の併用による血漿中 aGLP-1 濃度上昇作用は、各阻害薬の骨格の違いによらず、共通して認められる薬効であることが示唆された。次に、血漿中 aGLP-1 濃度上昇作用が報告されている糖尿病治療薬 metformin を用いて、SGLT 阻害薬である GTB との作用メカニズムの違いを検討した。DPP4 の酵素活性を欠損したラットにおいて、GTB 及び metformin は単独投与により糖負荷後の血漿中 aGLP-1 濃度を上昇させた。しかし糖負荷せずに両化合物を投与すると、metformin のみ血漿中 aGLP-1 濃度を上昇させた。以上より、GTB は糖負荷依存的に GLP-1 分泌を促進するのに対し、metformin は糖負荷非依存的に GLP-1 分泌を促進することが示された。

さらに糖尿病治療における SGLT 阻害薬と DPP4 阻害薬の併用投与の治療学的意義について、2 型糖尿病モデル動物である ZDF ラットと *db/db* マウスを用いて検討を行った。ZDF ラットは、12 週齢までに高グルコース血症や高インスリン血症といった糖尿病様の病態を発症することから、発症前の 8 週齢と、発症後の 13 週齢の個体を用いて比較検討を行った。8 週齢 ZDF ラットにおいて canagliflozin と sitagliptin の併用投与は、それぞれの阻害薬の単独投与時と比べて糖負荷後の血糖上昇をより強く抑制し、血漿中 aGLP-1 濃度を顕著に上昇させた。これらの作用は 13 週齢 ZDF ラットでも同様に認められたことから、SGLT 阻害薬と DPP4 阻害薬の併用投与の効果は、ZDF ラットの病期にかかわらず発揮される可能性が示された。次に、糖尿病を発症した 13 週齢 *db/db* マウスを用いて、GTB と CMA による併用効果を検討したところ、ZDF ラットと同様に、それぞれの阻害薬の単独投与に比べて顕著な血糖低下作用、および血漿中 aGLP-1 濃度の上昇作用が認められた。以上より、糖尿病モデル動物においても、SGLT 阻害薬と DPP4 阻害薬の併用は、強い血糖低下作用や血漿中 aGLP-1 濃度上昇作用を示し、単独投与に比べて有用であることが示された。

本研究では、マウス及びラットに対して SGLT 阻害薬が糖負荷後の血漿中 aGLP-1 濃度を上昇させること、また DPP4 阻害薬と併用することで、この作用が顕著に増強されることを見出した。これは SGLT 阻害薬による GLP-1 分泌促進作用と、DPP4 阻害薬による aGLP-1 の分解抑制作用による相加的な効果であると考えられる。SGLT 阻害薬は消化管 SGLT1 阻害に基づく小腸内糖質吸収抑制により GLP-1 分泌を促進していると考えられ、metformin とは異なる作用機序であることが示唆された。また SGLT 阻害薬と DPP4 阻害薬の併用効果は異なる構造の化合物の組み合わせでも共通して認められ、糖尿病モデル動物における併用投与は単独投与を上回る血糖低下と血漿中 aGLP-1 濃度上昇、耐糖能改善作用などを示した。以上より、SGLT 阻害薬と DPP4 阻害薬の併用投与は、2 型糖尿病治療における有用な選択肢となる可能性がある。