



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_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏 名 小 熊 高 広

	主 査	教 授	南 雅 文
審査担当者	副 査	教 授	菅 原 満
	副 査	准教授	武 隈 洋
	副 査	講 師	天 野 大 樹

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

糖尿病治療薬として dipeptidyl peptidase-4（DPP4）阻害薬というインクレチン関連薬が 2009 年に上市された。インクレチンとは glucagon like peptide-1（GLP-1）等の消化管ホルモンを指し，食物摂取の刺激により消化管上皮細胞から分泌され，膵 β 細胞からのインスリン分泌を促進する。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，血糖値を低下させる薬剤である。一方，2014 年には新しい作用機序の血糖低下薬として sodium glucose cotransporter（SGLT）2 阻害薬が登場した。細胞外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糸球体ろ過された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，グルコースを尿中へ排泄させることで血糖値を低下させる。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 GLP-1 の血漿中濃度を有意に増加させることが報告された。canagliflozin が有する弱い SGLT1 阻害活性が，血漿中 GLP-1 濃度上昇作用に関与する可能性が考えられているが，SGLT1 阻害が GLP-1 分泌に及ぼす影響については相反する報告があり，未だ十分なコンセンサスが得られていない。このような状況の下，本学位論文では，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研究を行うとともに，糖尿病モデル動物を用いて，SGLT 阻害薬と DPP4 阻害薬の併用投与の治療学的意義を検討した。マウスおよびラットを用いた実験により，SGLT 阻害薬が糖負荷後の血漿中 active GLP-1（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明らかにした。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。また，GLP-1 分泌促進作用は，SGLT 阻害薬による消化管 SGLT1 阻害に基づく小腸内糖質吸収抑制による可能性も示した。さらに，糖尿病モデル動物における SGLT 阻害薬と DPP4 阻害薬の併用投与が，各々の単独投与を上回る血糖低下と血漿中 aGLP-1 濃度上昇，耐糖能改善作用を示すことを明らかにした。以上のように，本学位論文は，SGLT 阻害薬と DPP4 阻害薬の併用投与が，2 型糖尿病治療における有用な選択肢となる可能性を示し，その背景にある薬理作用機序に関する新たな知見を得たものであり，糖尿病治療薬の薬理作用機序の理解と臨床での応用に貢献するところ大なるものがある。よって著者は，北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。