HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	基礎的・臨床的見地からのSGLT2阻害薬の有用性［全文の要約］
Author(s)	髙橋, 清彦
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2418 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13253号
Issue Date	2018-06-29
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71255
Type	doctoral thesis
File Information	Kiyohiko_Takahashi_summary.pdf



Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文（要　約）

基礎的・臨床的見地からの SGLT2 阻害薬の有用性

(The efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for basic and clinical aspect)

2018 年 6 月

北　海　道　大　学

髙橋　清彦

学　位　論　文（要　約）

基礎的・臨床的見地からの SGLT2 阻害薬の有用性

(The efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for basic and clinical aspect)

2018 年 6 月

北　海　道　大　学

髙橋　清彦

学位論文の要約

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　　髙橋　清彦

学 位 論 文 題 名

基礎的・臨床的見地からの SGLT2
阻害薬の有用性
(The efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for basic and clinical aspect)

【背景と目的】

日本糖尿病学会の「糖尿病の分類と診断基準に関する委員会」の報告によれば、糖尿病は、インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。糖尿病の成因に基づいて本邦では 1 型、2 型、その他の特定の機序・疾患によるもの、妊娠糖尿病と大別されている。糖尿病の大部分を占める 2 型糖尿病における病態の特徴として、インスリンの分泌低下とインスリン抵抗性があげられる。そのうち、インスリン分泌低下の原因として、膵β細胞機能の低下に加え、膵β細胞量の低下が重要であることが注目されている。実際、肥満の有無にかかわらず、剖検例にて糖尿病者は非糖尿病者に比し膵β細胞量が低下しており、さらに糖尿病を発症していない境界型肥満症例でも膵β細胞量が低下していることが明らかになっている。欧米での大規模疫学研究である United Kingdom Prospective Diabetes Study （UKPDS) 16 は、2 型糖尿病発症時点においてすでに膵β細胞機能は約50%まで低下しており糖尿病発症の約12年前から徐々に進行していることを示唆している。さらに、肥満 2 型糖尿病モデル動物である db/db マウスでも経時的に膵β細胞量が低下し膵β細胞機能の低下を認めることが報告されている。このように、糖尿病患者において早期からの治療介入が膵β細胞量や膵β細胞機能を保持するうえで重要であると考えられる。また、膵β細胞量を増加させることは糖尿病における理想的な治療戦略となりうる。

近年、本邦において実臨床で使用可能となった SGLT2 (sodium–glucose cotransporter 2) 阻害薬は、インスリン分泌に依存することなく近位尿細管より尿糖の再吸収を抑制させて尿糖排出を亢進し、持続的に血糖を低下させる薬剤である。また、内臓脂肪減少による体重の減少、脂肪肝の改善、脂質異常や血圧などのメタボリックパラメーターの改善効果、さらに、心血管イベントの二次予防や腎臓の保護的作用といった、これまでの経口血糖降下薬にない効果を有する。また、SGLT2 受容体は膵β細胞に発現していないことが明らかになっており、SGLT2 阻害薬は、膵β細胞に直接作用はなくブドウ糖毒性解除によるインスリン分泌やインスリン抵抗性の改善をもたらすと考えられる。我々は、第 1 章では 2 型糖尿病モデルマウスにおける SGLT2 阻害薬の膵β細胞量へ与える影響およびその分子メカニズムについて検討した。第 2 章では、Sulfonylurea (SU)薬を内服中の患者に SGLT2 阻害薬を開始

する際、SU 薬を中止した群、SU 薬を減量した群にわけその効果や安全性を検討した。

【方法と結果】

1. 6 週齢の db/db マウスに luseogliflozin 投与下における解析

雄 6 週齢の db/db マウスを普通食飼育群（control 群）と 0.01% luseogliflozin 含有特別食群（luseo 群）に分け 4 週間飼育し膵β細胞の形態学的解析及び機能評価を行った。また負荷 4 週後の control 群と luseo 群の膵島を単離し、遺伝子発現を real time PCR 法を用いて解析した。

luseo 群で control 群に比し随時血糖は有意に低下した。負荷後 4 週目でのブドウ糖負荷試験では luseo 群は control 群に比し耐糖能の改善を認めた。luseo 群で膵β細胞における BrdU 陽性細胞率や膵β細胞量の有意な増加を認めた。膵β細胞機能評価では、空腹時血中インスリン血糖比や単離膵島におけるインスリン含量は、luseo 群で有意に高値であった。control 群と luseo 群における単離膵島の mRNA の発現比較では、luseo 群で *Mafa*、*Pdx1*、*Nkx6.1*、*CyclinD2* の有意な上昇を認め、同時に NADPH oxidase 構成成分である *p22phox* を減少させた。

2. 異なる週齢の db/db マウスに luseogliflozin 投与下における解析

雄 6、10、14、24 週齢の db/db マウスを control 群と luseo 群に分け 4 週間飼育し膵β細胞の形態学的解析及び機能評価を行った。週齢かかわらず luseo 群で control 群に比し随時血糖は有意に低下した。負荷後 4 週目でのブドウ糖負荷試験でも週齢かかわらず luseo 群は control 群に比し耐糖能の改善を認めた。膵β細胞機能評価では、空腹時血中インスリン血糖比は、週齢かかわらず luseo 群で control 群に比し有意に高値であったが、早期週齢における luseo 群でより空腹時血中インスリン血糖比の上昇を認めた。形態学的解析では、週齢にかかわらず luseo 群で control 群に比し膵β細胞量の増加、膵β細胞の Mafa 陽性細胞率の上昇を認めた。また早期週齢における luseo 群で、より膵β細胞量の増加、膵β細胞の Mafa 陽性細胞率の上昇を認めた。

3. SU 薬を内服中の患者に SGLT2 阻害薬を開始する際、SU 薬を中止した群、SU 薬を減量した群にわけその効果や安全性を解析

多施設共同前向き観察研究。SU 薬内服中の 2 型糖尿病患者 200 人を対象に、ipragliflozin 50 ㎎を開始する際、SU 薬を最低用量（glimepiride 0.5 ㎎または gliclazide 20 ㎎）に減量群もしくは中止群に分け、FDA の非劣性基準である HbA1c 増悪 0.3%以下を切替え成功として 24 週間の観察を行った。傾向スコアを用い交絡因子の調整を行いメタボリック関連因子に与える影響を評価項目として比較した。減量群 94 例、中止群 106 例に対し背景因子より算出した傾向スコアでマッチさせた 58 例ずつの比較を行った。試験終了後の切替え成功率は、それぞれ 91%と 76% と減量群で有意に高かった。一方、AST、体重、BMI の変化は減量群に比べ中止群で有意な改善を認めた。中止群において、切替え成功を目的変数とし

て多変量解析をした結果、試験開始前 HDL-C、SU 薬使用量、年齢が独立因子として残り HDL-C 48 mg/dL 以下、SU 薬 glimepiride 換算 1.0 ㎎以下、年齢 62 歳以下の患者は、SU 薬を中止しても成功率が高いことが明らかになった。

【考察】

第一章で SGLT2 阻害薬 luseogliflozin の膵β細胞量の保持作用について、異なる週齢の肥満糖尿病モデルマウス db/db マウスを用いて検討した。本研究において明らかとなった知見は以下の通りである。

1. 早期週齢の db/db マウスに luseogliflozin を投与することで耐糖能や膵β細胞機能を改善させた。また、膵β細胞増殖能を亢進させ膵β細胞量を増加させた。
そのメカニズムとして、膵島における酸化ストレス関連遺伝子の発現の減少に加え *Mafa*、*Pdx1*、*Nkx6.1* といった遺伝子発現の上昇が確認された。また、免疫染色でも同様に膵β細胞内における Mafa の発現の上昇を認めた。
2. 異なる週齢の db/db マウスに luseogliflozin を投与し比較した検討では、週齢を問わず contorol 群に比べて luseo 群で耐糖能や膵β細胞機能を改善させて、膵β細胞量を増加させた。早期週齢からの luseogliflozin の投与は、晩期週齢からの投与に比べ有意に膵β細胞量を増加させた。

これまで、糖尿病モデルマウスに SGLT2 阻害薬を投与して膵β細胞の機能・量についての解析がなされてきているが、糖尿病発症早期または晩期での SGLT2 阻害薬の効果について比較した報告はなかった。他の血糖降下薬（liraglutide、pioglitazone または、その併用）では晩期からの投与では、膵β細胞機能や膵β細胞量には効果作用が乏しくなることが明らかになっているが、我々は SGLT2 阻害薬には晩期からの投与でも部分的な効果があることを解明した。また、早期からの治療介入の方が晩期からの治療介入に比べより、その効果作用が大きかったことも解明した。

第二章では、SGLT2 阻害薬を開始する際に、SU 薬を中止すべきか否かを検討した。本研究において明らかとなった知見は以下の通りである。

1. SGLT2 阻害薬への切替え成功率は、減量群は中止群に比べ有意に高値であった（91.4 % vs. 75.9 %, $p < 0.05$）。
体重、BMI および AST は両群とも有意に減少したが、その減少効果の大きさは減量群と比較して中止群で有意に大きかった。

2. SGLT2 阻害薬を開始する際、HDL-C、SU 薬使用量、年齢は SU 薬を中止か減量かを検討するうえで予測因子として有用であると考えられた。

このように、SGLT2 阻害薬を開始するさい SU 薬を中止するか、最低用量減量するかは、患者の治療目的に応じて考慮すべきであると考えられた。今回、SGLT2 阻害薬に着目し研究を行ったが、我々の知見が、今後の糖尿病の将来の治療戦略の一助につながることを期待する。