

審査の結果の要旨

氏名 荒川 直子

本研究は高脂肪・高シヨ糖食による食餌誘発性肥満糖尿病マウスモデルを用いてナトリウムグルコース依存性グルコース輸送担体(SGLT)2 阻害薬イプラグリフロジン(以下 Ipragliflozin)の病態改善の機序の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 高脂肪・高シヨ糖食に Ipragliflozin を混餌して C57BL/6J マウスに摂食させると体重減少、糖代謝の改善、脂肪肝の改善、内臓脂肪減少を認めた。
2. 肝臓の遺伝子の次世代シーケンサーによる網羅的解析により、脂肪の蓄積の Pathway が有意に変化していた。また糖代謝改善作用や褐色脂肪化作用があることが知られている *FGF21 (fibroblast growth factor 21)* の発現が上昇していた。
3. 様々な代謝の改善が Ipragliflozin 特有のものか体重減少によるものかを検討するために、摂餌制限で体重を Ipragliflozin 投与群と揃えた Weight Match 群を作成して検討した。Ipragliflozin 投与群と Weight Match 群ともに内臓脂肪の縮小と脂肪肝の改善を認めていたが、Ipragliflozin 投与群の方がより改善を認めた。また β 酸化の亢進、*FGF21* の上昇が Ipragliflozin 投与群に特徴的であった。
4. また Ipragliflozin 投与群はグルカゴン分泌が上昇していた。グルカゴンにより脂肪分解や β 酸化の亢進がより促進されている可能性も考えられた。他剤の同様の検討ではグルカゴン分泌が減少しているものもあり、SGLT2 阻害薬のグルカゴン分泌が SGLT2 の選択性に影響を受けるのではないかという報告もあることから、薬剤毎の生体への影響の違いがある可能性が示唆された。また *FGF21* の増加は他剤でも報告があり、SGLT2 阻害薬に共通する作用の可能性が高いと考えられた。
5. 腸内細菌叢の解析ではインスリン抵抗性モデルである高脂肪・高シヨ糖食群では普通食群に比べて Bacteroidetes/Firmicutes 比が低下していた。Ipragliflozin を 4 週間投与したところ、Bacteroidetes/Firmicutes 比は変化しておらず、Ipragliflozin は腸内細菌叢非依存的に作用していると考えられた。腸内細菌叢への影響も、腸管に発現が多い SGLT1 をどの程度阻害するかという SGLT2 の選択性に影響を受けている可能性が考えられた。

以上、本研究では肝臓の遺伝子の網羅的解析により *FGF21* に着目し、Ipragliflozin 特有の作用と体重減少による改善作用の違いを検討した。Ipragliflozin ではカロリー制限をしない状態で内臓脂肪の分解の亢進および β 酸化の亢進、また *FGF21* の増加という Ipragliflozin の効果が見出せた。SGLT2 阻害薬は SGLT2 の選択性により生体に与える影響が異なる部分が

ある可能性も示唆された。

よって本論文は博士(医学)の学位請求論文として合格と認められる。