

審査の結果の要旨

氏名 岩本 真彦

本研究は腎臓での再吸収を阻害し、尿中に glucose を排出するといったインスリンを介さない血糖降下作用をもち、肥満・耐糖能・インスリン抵抗性の改善、インスリン値の低下、肝臓での糖新生を亢進させることが報告されている SGLT2 阻害薬の抗動脈硬化作用の有無およびメカニズムの解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 2型糖尿病モデルマウス作成のための ApoE 欠損マウスのバックグラウンドである C57BL/6J マウスを対象に STZ 150mg/kg 2 回投与、150mg/kg 1 回投与、75mg/kg 2 回投与、100mg/kg 2 回投与の 4 群に分け、糖尿病導入率、1 型糖尿病の発症の有無、STZ 投与後 10 週経過時の死亡個体数を比較し、100mg/kg 2 回投与にて 1 型糖尿病の発症や死亡個体を認めず、かつ高い 2 型糖尿病導入率を認め STZ 投与プロトコルとして確立した。
2. ApoE 欠損マウスに STZ を投与した糖尿病合併動脈硬化モデルマウスに 11 週間または 9 週間の長期にわたり通常食を継続する Control 群と Tofogliflozin 0.005% 通常食混餌投与を行う Tofogliflozin 群を比較した結果、11 週投与・9 週投与いずれの実験においても体重は両群間で差を認めず、11 週投与実験において脂質は両群間で差を認めず、インスリン値は両群共に検出感度未満であった。
3. Tofogliflozin 群は 11 週投与・9 週投与いずれの実験においても随時血糖 200mg/dL 程度の改善を認め、また大動脈矢状断のスタンIV陽性を呈する plaque 付着率も 11 週投与・9 週投与いずれにおいても Tofogliflozin 群で有意に抑制されており、再現性をもって Tofogliflozin の動脈硬化抑制作用を認めた。
4. Tofogliflozin 6 週投与実験を行い、大動脈に高血糖が動脈硬化に影響を及ぼす際に介しているとされる血管内皮障害（接着分子（ICAM-1・VCAM-1）、単球遊走因子（MCP-1）、マクロファージ（CD68）、炎症性サイトカイン（IL-6）、酸化ストレス（NOX2）や線維化（fibronectin）に関する遺伝子の動脈全体における発現を評価したが、Control 群・Tofogliflozin 群間に差を認めなかった。

以上、本論文は新規に糖尿病合併動脈硬化モデルマウスにおいて、メカニズムは現段階では明らかとなっていないが SGLT2 阻害薬が動脈硬化作用を持つことを再現性をもって明らかにした。本研究は糖尿病の治療において重要とされる合併症の管理に有用な結果をもたらす可能性が示唆されたと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。