

審査の結果の要旨

氏名 永田 工

全世界における糖尿病罹患率は増加の一途を辿っており、2035年までに総患者数は5.9億人に達することが予想されている。本邦においても生活習慣と社会環境の変化に伴って急速に推計患者数は増加しており、2012年には過去最多の950万人に達している。糖尿病進行は腎症、網膜症、神経障害など合併症を誘発し、これら合併症は患者QOLを著しく低下させる。加えて、医療経済的にも大きな社会負担を強いることから、治療戦略上、早期発見および合併症進展抑制が極めて重要である。一方、多くの糖尿病患者が合併症リスク低下のための治療目標を達成することが困難であることから、強い血糖降下薬開発が望まれている。

現在、糖尿病治療薬として使用されている薬の標的臓器は様々であるが、消化管からの吸収阻害を除き、ほとんどがインスリン作用(分泌、抵抗性改善)に着目したものである。SGLT(Sodium Glucose Co-Transporter)2阻害剤はインスリン作用とは独立した機序(腎糖再吸収阻害)によりその作用を発揮することから、既存糖尿病治療薬との併用が可能であり、新しい治療選択肢として期待されている。2012年末EUにおいて、SGLT2阻害剤であるDapagliflozinが最初の糖尿病治療薬として承認されて以降、様々なSGLT2阻害剤の特性把握が進められている。

Tofogliflozinは2014年3月に承認された新しいSGLT2阻害剤であり、その他のSGLT2阻害剤と比較して高いSGLT2選択性を有する。本研究はTofogliflozinについて有効性の観点、安全性の観点、および薬力学的観点から立案された薬剤およびSGLTの生理学的な特性把握を通じ、新たなSGLT2の腎糖再吸収における役割を明らかにすることを目的として実施された。

第一章においては、有効性の観点から糖尿病モデル動物を用い、Tofogliflozinによる長期高血糖是正が糖尿病性腎症進展マーカー増加を顕著に抑制し、臨床標準薬であるLosartanに匹敵するポテンシャルを有することを示した。興味深いことに、詳細な糸球体領域の病理学的解析の結果、糸球体拡大抑制・メサンギウム基質拡大の程度について、両薬剤間で差異が認められたことから、両薬剤の腎保護作用は異なる作用機序が推察された。両薬剤併用時における腎症進展抑制の相加・相乗効果に関する検討や、腎症発症後からの治療効果に関する検討など、今後の研究展開が期待された。

第二章においては、安全性の観点から Tofogliflozin と SGLT1/2 非選択的阻害剤である Phlorizin に関して、正常ラットを用いた厳密な薬剤濃度および血糖状態のコントロール下において尿糖排泄促進および肝糖新生を測定することで、Tofogliflozin の低血糖リスクが Phlorizin と比較して低いことを示した。具体的には、Tofogliflozin 投与時の尿糖排泄が Phlorizin 投与時と比較して特に低血糖時に顕著に減弱し、代償性の肝糖新生も増加しにくいこと、正常血糖時における Tofogliflozin 投与時の尿糖排泄は肝糖新生で完全に代償されるのに対し、Phlorizin 投与時の尿糖排泄促進は肝糖新生で完全に代償されず血糖値が減少することを明らかにした。本結果は SGLT2 選択的であることが低血糖リスクを回避する上で、非常に重要であることを示唆するものである。

第三章においては、薬力学的観点からカニクイザルを用いて Tofogliflozin, Phlorizin の腎糖再吸収阻害様式をモデル化し、*in vitro* 同様 *in vivo* においても競合阻害様式で薬理作用を発揮することを示した。また SGLT2 阻害剤が競合拮抗作用にて腎糖再吸収を抑制する場合においては、尿糖排泄促進は Splay 拡大によっておこり、TmG の低下は起きないことを明らかにした。本研究により *in vivo* における新たな薬力学モデルとして Splay 評価系が提供され、今後 SGLT2 阻害剤の PK/PD 解析や腎再吸収機構解析への応用が期待される。

以上より、Tofogliflozin が糖尿病治療において、有効性、安全性、および薬力学的見地から高い治療ポテンシャルを有した薬剤であることが明らかとなった。生理学的には SGLT1/2 の腎糖再吸収における貢献比が血糖値依存的に変化するを証明し、腎糖再吸収機構における新しい見地をもたらした。

これら研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。