

## 宮川 克俊 氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

DPP-4 阻害薬と ARB の併用による 2 型糖尿病モデルマウスの糖代謝異常改善効果の解析  
(Analysis of the improvement of metabolic abnormalities by combination  
of DPP-4 inhibitor and ARB in model mice of Type 2 diabetes)

DPP-4 阻害薬はインスリン分泌促進作用を有する薬剤であるが、膵  $\beta$  細胞保護効果を有するという報告が認められる。一方、高血圧治療薬である ARB も降圧作用以外に、種々の臓器保護作用が報告されている。本研究では DPP-4 阻害薬と ARB の併用療法による糖代謝改善作用および肝臓や膵島に対する併用療法の効果について検討を行った。

高脂肪食負荷 C57BL/6 マウス (HFD) 及び db/db マウス (db) をプラセボ (CT)、フロリジン (PHZ)、ビルダグリプチン (ViL)、バルサルタン (VaL)、ビルダグリプチン+バルサルタン (ViLVaL) 投与群の 5 群に分け、上記薬剤を 8 週間経口投与し代謝状態、インスリン作用、および肝臓や膵島の形態等について解析を行った。

HFD、db とともに空腹時、随時血糖値は、ViLVaL 群で最も顕著な低下を認めた。ブドウ糖負荷試験を行ったところ、HFD、db とともに ViL 群と ViLVaL 群で CT 群と比較して有意な血糖上昇の抑制を認めた。インスリン負荷試験では、db の ViLVaL 群で CT と比較して有意な血糖値の低下を認めた。また、HFD、db とともに ViLVaL 群で血清中の炎症性サイトカインの抑制およびアディポネクチン値の増加を認めた。インスリンシグナルについて検討を行ったところ、db の肝臓、筋肉にて ViLVaL 群でインスリンシグナルの改善を認めた。Oil-red-O 染色の結果、ViLVaL 群で最も強い脂肪肝の改善効果を認めた。肝臓の小胞体ストレス・酸化ストレスの評価では、VaL 群及び ViLVaL 群で CT 群と比較して有意な改善を認めた。db における膵島の免疫染色の結果、併用群において PDX-1、IRS-2 の蛋白発現の回復、HSP72 の発現上昇、NF- $\kappa$ B の核移行の抑制、膵島形態の改善やインスリン含量の増加が認められた。

以上の結果から、肥満糖尿病モデルマウスにおいて DPP-4 阻害薬と ARB の併用療法が、脂肪肝を改善し小胞体ストレス・酸化ストレス・インスリン抵抗性を改善すること、膵臓においては、膵島の形態を維持しインスリン含量を増加させることが判明した。また、併用療法は慢性炎症の抑制やアディポネクチンの上昇など脂肪細胞の機能改善にも有用である可能性が示唆された。本研究の結果、DPP-4 阻害薬と ARB の併用療法は、高血圧症を合併することの多い糖尿病患者において、有効な治療法である可能性が示された。

審査の過程において、薬剤投与量の設定、臨床応用の可能性、高血圧マウスにおける検討、薬剤の選択の根拠、炎症性サイトカインの産生部位、GLP-1 アナログ製剤による検討、HOMA-IR と ITT の結果の整合性、アディポカインの反応性の違い、肝臓における中性脂肪含量、PPAR  $\alpha$  や Sirt1 の活性化分子機構、PDX-1 の核移行メカニズム等について質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、DPP-4 阻害薬と ARB の併用療法による膵島、肝臓に対する作用機序を示し、併用療法の臨床における応用の可能性を提唱した点で評価でき、学位の授与に値する。

審査委員長 病態生化学担当教授

山形 和也