

学位授与番号：甲 1072 号

氏 名：井内 裕之

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 3 月 28 日

学位論文名：

**Time-dependent effects of ipragliflozin on behaviour and energy homeostasis in normal and type 2 diabetic rats: continuous glucose telemetry analysis.**

（正常及び 2 型糖尿病モデルラットにおける、イプラグリフロジンの行動とエネルギー恒常性に対する時間依存性効果：持続血糖テレメトリーによる検討）

学位論文審査委員長：教授 吉田博

学位論文審査委員：教授 佐々木敬 教授 松浦知和

# 論文要旨

氏名	井内 裕之	指導教授名	宇都宮 一典
主論文			
Time-dependent effects of ipragliflozin on behaviour and energy homeostasis in normal and type 2 diabetic rats: continuous glucose telemetry analysis (正常及び2型糖尿病モデルラットにおける、イプラグリフロジンの行動とエネルギー恒常性に対する時間依存性効果：持続血糖テレメトリーによる検討)			
Hiroyuki Iuchi, Masaya Sakamoto, Daisuke Matsutani, Hirofumi Suzuki, Yosuke Kayama, Norihiko Takeda, Susumu Minamisawa and Kazunori Utsunomiya Scientific Reports 2017; 7: 11906			
要旨			
<p>2型糖尿病患者の高い心血管イベント発生率は、糖尿病に対する治療方法が発達した現在も未だ残る今後の課題である。Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、2型糖尿病患者の心血管イベント抑制に有効であることが報告された、尿糖を排泄させることで血糖値を低下させる新しい機序の新規糖尿病薬である。しかしSGLT2阻害薬はエネルギー喪失からの過食を引き起こすことが知られており、過食等の行動変容がエネルギー代謝に様々な影響を及ぼすと推察されていたが、その詳細は不明であった。そこでラットに対する世界で新規の持続血糖テレメトリーを用い、SGLT2阻害薬であるイプラグリフロジンが行動とエネルギー恒常性に対して時間依存性に与える影響を検討した。正常及び2型糖尿病モデル Goto-Kakizaki (GK) ラットいずれにおいても、尿糖の増加に伴い、イプラグリフロジンは摂餌と飲水量を増やした。正常ラットでは、投与急性期に摂餌、飲水、行動、体温の概日リズムが乱れたが、それらの変化は次第に正常化した。しかし行動量と体温は投与継続後も抑制されたままであった。GKラットでは、イプラグリフロジンは概日リズムに影響を与えなかった。血糖テレメトリーによる各種血糖値指標はいずれもイプラグリフロジンによって低下した。各種行動変容及び血糖値の変化に関わらず、イプラグリフロジンは正常及びGKラットの酸素消費量を明期、暗期共に増加させた。イプラグリフロジンの投与により体重が低下したのは正常ラットのみであった。以上の結果より、正常及び2型糖尿病モデル GKラットにおいて、イプラグリフロジンは過食を起こしてもなお血糖値を改善させ、結果として基礎代謝を亢進させる可能性が示唆された。また高血糖がない正常のラットで、投与急性期に各種行動の概日リズムが変化することは、血糖値低下を代償する機構が反応する時間経過を捉えたものであると考えられた。本研究により得られたSGLT2阻害薬によるエネルギー代謝に対する効果は、細胞内代謝にも何らかの影響を及ぼし、臓器保護に繋がる可能性が示唆された。</p>			

## 学位論文審査結果の要旨

大学院糖尿病内分泌内科学の井内裕之氏の学位申請論文は主論文 1 篇および副論文 1 篇による 1 冊からなり、主論文のタイトルは **Time-dependent effects of ipragliflozin on behaviour and energy homeostasis in normal and type 2 diabetic rats: continuous glucose telemetry analysis.** であり、邦題としては、正常及び 2 型糖尿病モデルラットにおける、イブラグリフロジンの行動とエネルギー恒常性に対する時間依存性効果：持続血糖テレメトリーによる検討と題する英文論文であり、2017 年に **Scientific Reports** 誌に発表されたもので、同誌のインパクトファクターは 4.259 です。本研究は内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科の宇都宮一典講座担当教授のご指導によるものです。

本研究では SGLT2 阻害薬イブラグリフロジンが基礎代謝に与える影響を明らかにすること、SGLT2 阻害薬が血糖変動および低血糖に与える影響を明らかにすることを目的とし、世界で初めて小動物においても長期間持続血糖値を測定するデバイスとして開発された血糖テレメトリーを使用して、2型糖尿病モデルである後藤・柿崎 GK ラットとコントロールとして Wistar ラットを対象に検討されました。

平成 30 年 2 月 22 日、佐々木敬教授、松浦知和教授のご臨席のもと公開審査会が開催され、井内氏による研究概要の発表に続いて口頭試問が行われました。席上、以下の質問がありました。

1. SGLT2 阻害薬によって GK ラットの如何なる病態を変化させたか
2. 基礎代謝、摂餌量および行動量などのバランスと体重変化の関連性を如何に説明できるか
3. SGLT2 阻害薬投与中に基礎代謝量を測定する意義は保てるのか
4. 基礎代謝が亢進しているにも拘らず体温が低下する時期があるのは何故か
5. SGLT2 阻害薬で VO<sub>2</sub> が高くなった機序は何か
6. 本研究での糖新生亢進のメカニズムは何か（グルカゴンは測定したのか）
7. 血糖がコントロールされているなかで糖新生亢進がみられることについて如何に考察できるか
8. 数ある SGLT2 阻害薬のなかでイブラグリフロジンを選択したのは何故か
9. SGLT 阻害の選択性は本研究の結果に影響しないのか
10. イブラグリフロジンにより GK ラットの暗期でのみ呼吸商が低下していることはエネルギー基質の吸収割合の変化から推察できないか
11. GK ラットではイブラグリフロジン投与早期に体重が低下し、その後は徐々

に元に戻る傾向があり、その変化は血糖の推移と類似しているが、その理由は如何に考察できるか

以上のように多岐にわたる質問に対して、井内氏は本研究成績および過去の検討、文献的考察、専門の臨床経験などからの的確に回答し、活発な議論が展開されました。

本論文はイプラグリフロジンによって過食を起こしてもなお血糖値を改善させ、結果として基礎代謝を亢進させる可能性が示唆されたこと、また高血糖がない状態ではイプラグリフロジンの投与急性期には各種行動の概日リズムが変化することで血糖値低下を代償する機構が反応することも確認されました。

本研究により得られたSGLT2阻害薬によるエネルギー代謝に対する効果は、細胞内代謝にも何らかの影響を及ぼし、ヒト対象のアウトカム試験で報告されているSGLT2阻害薬のイベント抑制効果を鑑み、その臓器保護作用に繋がる有用性が示唆されており、佐々木教授、松浦教授と慎重に審議した結果、本申請論文は学位論文として十分に価値あるものと認めた次第です。

ただし Thesis において、緒言および考察のなかで記述が不十分な部分があったこと、また一部に不適切な用語が使用されていたため修正を求め、後日再提出された Thesis は適切に修正されていることを確認しています。