

審査結果の要旨

氏名 坂田 道教

本研究はインクレチン関連治療薬である DPP-4 阻害薬が膵島増殖・保護作用を発揮する際に、膵島 IRS-2 にどの程度寄与するのかを明らかにするため、2 系統の β 細胞増殖・保護に障害を来す肥満糖尿病モデルマウスを用いて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 膵 β 細胞での IRS-2 の役割を検討するために、膵 β 細胞特異的 IRS-2 欠損 *ob/ob* マウスを作成した。膵 β 細胞の IRS-2 は重要な役割を担っており、それを欠損した膵 β 細胞特異的 IRS-2 欠損 *ob/ob* マウスは随時血糖値 700mg/dl 以上と予想以上の高血糖を呈することが示された。
2. 膵 β 細胞特異的 IRS-2 欠損 *ob/ob* マウスと *ob/ob* マウスに DPP-4 阻害薬である vildagliptin を投与し、耐糖能・膵 β 細胞面積について検討した。*ob/ob* マウスでは経口ブドウ糖負荷試験において vildagliptin 投与により、対照群と比較してインスリン分泌が有意に増加し、血糖値は有意に低下していた。しかし膵 β 細胞特異的 IRS-2 欠損 *ob/ob* マウスでは vildagliptin 投与によっても対照群と比較してインスリン分泌・血糖値、膵 β 細胞面積に差を認めなかった。
3. 高血糖の影響を除外するために、膵 β 細胞特異的 IRS-2 欠損 *ob/ob* マウスに膵 β 細胞への直接作用がないといわれている SGLT2 阻害薬である T-1095 と vildagliptin を併用投与した。T-1095 を併用しても随時血糖値は高値であり、高血糖の影響を完全に除外したとはいえなかった。しかし T-1095+vildagliptin 併用投与群では T-1095 単独投与群と比較して、経口ブドウ糖負荷試験においてインスリン分泌に差を認めなかったが、血糖値は有意に低下していた。膵 β 細胞面積に差は認めなかった。
4. *db/db* マウスを 4 群 (vehicle 群・vildagliptin 単独投与群・T-1095 単独投与群・T-1095+vildagliptin 併用投与群) に分け、同様の検討を行った。vildagliptin 単独投与群は対照群と比較して随時血糖・耐糖能・膵 β 細胞面積に差を認めなかったが、T-1095+vildagliptin 併用投与群では随時血糖値は有意に低下し、インスリン分泌も有意に増加し、耐糖能も改善し

ていた。

5. **T-1095+vildagliptin** 併用投与群では他の三群と比較して **Ki67** 陽性細胞が有意に増加し、**TUNEL** 陽性細胞は対照群と比較して有意に低下していた。膵β細胞面積が他の三群と比較して有意に増加し、インスリン含量は対照群と比較して有意に増加していた。
6. **T-1095+vildagliptin** 併用投与群ではβ細胞における **GLP-1** 受容体の発現が他の三群と比較して有意に増加していることが示された。

以上、本論文は **DPP-4** 阻害薬である **vildagliptin** が膵島増殖・保護作用を発揮する際に、膵島 **IRS-2** にどの程度寄与するのかを明らかにする事はできなかったが、*db/db* マウスにおいて、**vildagliptin** と **SGLT2** 阻害薬である **T-1095** を投与する検討から、持続する高血糖が存在すると **vildagliptin** の薬理作用が発揮されない可能性がある事、**vildagliptin** による膵β細胞保護作用はある程度の血糖範囲で認められることを明らかにした。**DPP-4** 阻害薬と **SGLT2** 阻害薬の併用療法は今後有用な治療法となる可能性があると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。