

京都大学	博士 (医学)	氏名	古谷太志
論文題目	Liver autophagy-induced valine and leucine in plasma reflect the metabolic effect of sodium glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin (肝オートファジー誘導性の血漿中バリンおよびロイシンは SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンの代謝効果を反映する)		
<p>Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2)阻害薬は、腎臓の近位尿細管においてグルコースの再吸収を抑制し、尿糖排泄を促進することにより血糖低下作用ならびに体重減少効果を有する糖尿病治療薬である。SGLT2 阻害薬は近年、肝臓、心臓および腎臓の保護作用といった多面的な効果を有していることが報告されている。肝臓は糖や脂質、エネルギー代謝を制御する重要な臓器であるが、SGLT2 阻害薬は肝臓代謝に影響を及ぼし、脂肪肝の改善効果をもたらすことが注目されている。しかしながら、SGLT2 阻害薬による肝臓での代謝変化に関与する因子や機序の詳細については不明な点が多い。本研究では、糖尿病・肥満動物モデルである KK-Ay マウスを用いた基礎研究、および2型糖尿病患者を対象とした臨床研究により、SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンの肝臓代謝への有益な効果を反映する因子の解明、およびバイオマーカーの探索を行った。</p> <p>KK-Ay マウスに対し、食事摂取量の変化による影響を除外するために pair-feeding 条件下でダパグリフロジン 5mg/kg の経口投与を8週間行った。ダパグリフロジン投与により、空腹時および摂食時血糖値の低下、耐糖能異常の改善、体重増加の抑制、内臓脂肪における脂肪蓄積の減少および脂肪分解関連遺伝子の発現抑制が確認された。肝臓における表現型としては、肝組織重量の減少、肝臓中コレステロール量の低下および肝グリコーゲン量・中性脂肪量の低下傾向が観察された。</p> <p>次に、肝臓におけるダパグリフロジンの代謝効果に関与する因子を明らかにするために、遺伝子発現解析およびメタボローム解析を行った。ダパグリフロジン投与により、肝臓における糖新生およびβ酸化関連遺伝子の亢進、脂肪酸合成関連遺伝子の抑制が観察された。メタボローム解析では、肝臓においてアミノ酸に属するロイシン、バリン、トリプトファンおよびチロシンの増加が認められた。アミノ酸プロファイルが全体的に増加傾向であったことからオートファジーについて検討したところ、オートファゴソーム形成時の特異的マーカーである LC3-II の発現が増加しており、肝臓におけるオートファジーの活性化が観察された。一方で、骨格筋ではオートファジーの活性化は認められず、アミノ酸の増加も認められなかった。以上の結果からダパグリフロジンは肝臓で特異的にオートファジーを誘導することが示唆された。血漿のメタボローム解析において、ロイシンおよびバリンは肝臓と同様に増加しており、これらはダパグリフロジンの肝臓における代謝改善効果を反映するバイオマーカーとしての可能性が示された。</p> <p>基礎研究で見出したバイオマーカー候補について臨床応用への可能性を探るため、トランスレーショナルリサーチとして臨床研究を実施した。入院中の2型糖尿病患者に対し厳格な食事療法管理下でダパグリフロジン 5mg/日を1週間投与し、血漿メタボローム解析を行った。ダパグリフロジン投与群では非投与群に比べて血漿ロイシンおよびバリンが高値を示し、バイオマーカーとして有力な候補となり得ると考えられた。</p> <p>本研究により、ダパグリフロジンは肝臓のオートファジーを誘導し肝臓への有益な代謝効果をもたらす可能性を明らかにした。血漿バリン・ロイシンは、肝臓における SGLT2 阻害薬の治療効果を反映する因子として臨床的に有用である可能性が示された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2)阻害薬は、腎臓の近位尿細管での糖の再吸収を抑制し、尿糖排泄を促進することで血糖低下作用ならびに体重減少効果を有する糖尿病治療薬である。SGLT2 阻害薬は肝臓、心臓および腎臓の保護作用など多面的な効果を有しているが、肝臓での代謝変化に関与する因子や機序の詳細については不明な点が多い。申請者は、SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンの肝臓代謝への効果を反映する因子の解明およびバイオマーカーの探索を行った。

申請者は糖尿病・肥満動物モデルである KK-Ay マウスを用いて、血糖の低下作用、体重増加の抑制作用、ならびに肝臓への脂肪蓄積の抑制といった脂肪肝の改善作用を確認した。ダパグリフロジンは肝臓におけるオートファジーを活性化し、ロイシンおよびバリンが肝臓および血漿中で増加することを明らかにした。臨床研究においても、ダパグリフロジン投与によりロイシンおよびバリンは血漿中で高値を示した。これらにより、ダパグリフロジンは肝臓のオートファジーを誘導することで有益な代謝効果をもたらし、ロイシンおよびバリンが肝臓における SGLT2 阻害薬の治療効果を反映するバイオマーカーとして臨床的に有用である可能性を示した。

以上の研究は SGLT2 阻害薬の肝臓の代謝制御に対する影響の解明に貢献し、SGLT2 阻害薬の治療効果をモニターするバイオマーカーの開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 5 年 3 月 8 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降