

## 論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御科学領域 病態病理学教育研究分野 郭 丹陽
指導教授氏名	水上 浩哉
論文審査担当者	主 査 大門 眞 副 査 富山 誠彦 副 査 高橋 識志
<p>(論文題目) Beneficial effects of combination therapy of canagliflozin and teneligliptin on diabetic polyneuropathy and <math>\beta</math>-cell volume density in spontaneously type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. (自然発症 2 型糖尿病モデル Goto-Kakizaki ラットにおける糖尿病性神経障害と <math>\beta</math> 細胞容積に対するカナグリフロジンとテネリグリプチンの併用療法の効果について)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>2 型糖尿病 (T2DM) は、インスリン抵抗性に比して相対的にインスリン分泌能が低下して起こる糖代謝異常の総称であり、インスリン分泌能低下が重要な病態と考えられる。申請者はこのインスリン分泌能の低下が、糖尿病の合併症である神経障害 (DPN) と相まって悪化する可能性 (いわば悪循環) を念頭に以下の研究を行った。T2DM モデル、GK、ラットを用い、T2DM の経口治療薬である DPP-4 阻害薬、及び、SGLT2 阻害薬の膵臓 <math>\beta</math> 細胞容積 (<math>V_{\beta}</math>)、及び、DPN の指標である無髄小径神経障害への効果、について検討した。【方法】雄性 GK および対照の Wistar ラット (W) を用い、SGLT2 阻害薬 (カナグリフロジン (10mg/kg/日、GKCa))、DPP-4 阻害薬 (テネリグリプチン (10mg/kg/日、GKTe)) 及び両薬投与群 (GKCaTe) に分け (n=8)、治療群はゾンデにて薬剤を経口投与し以下の解析を行った: 2g/kg グルコース経口負荷試験 (OGTT)、グルコース刺激 15 分後のインスリン分泌能 (GCI)、血中活性化 GLP-1 濃度、末梢神経評価 (神経伝導速度 (NCVs)、温覚閾値検査として Tail flick test (TFT))。また、24 週間後に屠殺し、膵臓、皮膚を摘出し、膵島容積、内分泌細胞増殖能 (インスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、PP、Ki67 に対する免疫 5 重染色切片)、膵島内副交感神経線維量 (PN: VachT に対する免疫染色)、及び、表皮内小径神経密度 (IENFD) (PGP9.5 に対する免疫蛍光染色) を調べた。【結果】1. OGTT: GKTeCa&gt;GKCa&gt;GKTe の順で耐糖能が改善。2. GCI: GKTeCa&gt;GKTe の順にインスリン分泌能が改善。活性化 GLP-1 分泌: GKTeCa&gt;GKTe の順に亢進。3. TFT 閾値: GKCaTe&gt; GKCa/GKTe の順で有意に改善。4. <math>V_{\beta}</math>: GKCaTe、GKTe で有意に改善。5. <math>\beta</math> 細胞の増殖能: GKCaTe、GKTe で有意に改善。6. PN 及び IENFD: 各治療群で改善し、<math>V_{\beta}</math> と正相関 (<math>R=0.55</math>, <math>p&lt;0.01</math>, <math>R=0.54</math>, <math>p&lt;0.01</math>)。また、低 <math>V_{\beta}</math> を 1.28% と定義しての ROC 解析で得られた IENFD カットオフ値は 16.39 (感度 0.86、特異度 0.82) であった。【考察】Ca と Te の併用治療は単剤治療に比し GK で低下した IENFD と PN、合わせて、<math>V_{\beta}</math> を改善した。機序の異なる併用治療は血糖改善作用が強化されると同時に、GLP-1 の分泌をより促進し、DPN および <math>V_{\beta}</math> の改善を促進したと考えられた。その機序として、PN の改善により、<math>\beta</math> 細胞の増殖能が保たれた可能性が考えられた。さらに、少なくとも、このモデル動物では、IENFD は <math>V_{\beta}</math> の予測マーカーである可能性が示された。</p> <p>以上より、DPN は <math>V_{\beta}</math> を減少させる可能性が示された。逆に言うと、末梢神経障害の治療を適切に行う事が <math>V_{\beta}</math> の改善に繋がる可能性が示された。加えて、実臨床で使用されている薬剤で、その可能性を示した事の意義は高く、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Metabolism. 2020 Jun;107:154232. doi:10.1016/j.metabol.2020.154232