

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1832 号

## Effect of Repetitive Glucose Spike and Hypoglycaemia on Atherosclerosis and Death Rate in Apo E-Deficient Mice

(アポ E 欠損マウスにおけるアテローム性動脈硬化と死亡率に対する繰り返されるグルコーススパイクと低血糖の影響)

中島 健一 (なかじま けんいち)

博士 (医学)

### 論文審査結果の要旨

本論文は、ApoE KO マウスを用いて、コントロール群、繰り返す食後高血糖、低血糖、食後高血糖と低血糖を組み合わせた4群を作製し、それぞれの動脈硬化に与える影響を検討した。食後高血糖の群では、SGLT-2 阻害薬の投与の効果も調べた。動脈硬化については4群間で差がなかった。一方、食後高血糖群にSGLT2阻害剤を投与した群では、投与しない群より大動脈領域の動脈硬化の進展が抑制された。低血糖群では生存率が有意に低下していた。

食後高血糖群は、コントロール群と比較して動脈硬化が進展していなかった。したがって、SGLT-2 阻害薬は、食後高血糖の動脈硬化進展を抑制したとは言えない。さらに、血管にはSGLT-2 が発現していないため、SGLT-2 阻害薬の血管への直接作用は否定的である。SGLT-2 阻害薬の高インスリン血症改善作用、血圧や食後の脂質代謝への好影響など複合的な要因が関与していたと推測される。

本研究において、低血糖群で死亡が増加した原因は不明だが、低血糖からの回復が困難であったこと、交感神経系の活性化による不整脈などの影響が挙げられる。この結果は、2 型糖尿病患者を対象とした大規模臨床試験で、厳格な血糖コントロールにより死亡率が増加する一因として低血糖の発症に関わる可能性を示唆する。実臨床では、低血糖の発症に留意する必要があると考えられる。

最近、SGLT-2 阻害薬が複合心血管イベント発症を抑制することが報告されたが、本研究はその作用機序を示唆する重要な研究である。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。