

論文審査の要旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

中川 朋子

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題目 Effects of Anagliptin on Plasma Glucagon Levels and Gastric Emptying in Patients with Type 2 Diabetes: An Exploratory Randomized Controlled Trial Versus Metformin (2型糖尿病患者の血漿グルカゴンレベルおよび胃内容排出に対するアナグリプチンの効果：メトホルミンを対照とした探索的ランダム化比較試験)

掲載誌 Diabetes Research and Clinical Practice 2019;158:107892

主査 鈴木 登

副査 松田 隆秀

副査 渡邊 綱正

[論文の要旨・価値]

糖尿病治療薬のDipeptidyl peptidase-4(DPP-4)阻害薬はグルカゴン分泌を抑制することが知られているが、実臨床でそれを証明した報告は少ない。学位申請者は、当院外来通院中の食事・運動療法のみ、または少量メトホルミン(metformin)内服下で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象として本研究を実施した。本研究は本学生命倫理委員会の承認を得て実施された(承認番号3640号)。アナグリプチン200mg/日投与群12例、対照群10例はメトホルミン1000mg/日を追加投与し、投与期間は4週間であった。新規に開発された液体クロマトグラフィー/高分解能質量分析装置(liquid chromatography-high resolution mass spectrometry(LC-HRMS))を用いてグルカゴン濃度を評価した。介入前後で¹³C酢酸ナトリウムを添加した試験食を摂取した後の血液・呼気サンプルから胃内容排泄時間を測定した。血糖、HbA1c、Cペプチドなどは通常の臨床検査法で測定した。両群ともに均等に症例の割り付けが行われていた。血糖コントロールの改善は両群で同等であった。その結果、軽症2型糖尿病患者ではアナグリプチンによるグルカゴン分泌抑制は軽度であり、血糖依存性のインスリン分泌の増加を認めてインスリン分泌増加が血糖改善に寄与したと考えられた。アナグリプチン群、メトホルミン群ともに胃内容排泄遅延効果は認められなかった。本研究により現在臨床的に頻用されるDPP-4阻害薬は、同じくインクレチン関連薬とされるGLP-1受容体作動薬とは異なるメカニズムで血糖コントロール改善をもたらす場合があることを示した、臨床的な価値の高い論文である。

[審査概要]

令和2年1月15日に主査副査と数名の陪席により教育棟5階セミナー室5で審査会が開催された。冒頭に25分程度のPCを用いたプレゼンテーション後に30分程度の質疑が行われた。使用したスライド原稿は事前に十分準備をしたことをうかがわせ分かりやすい発表だった。その中で、負荷試験に試験食(ラコール)を使っている理由、今回の検討でグルカゴン分泌抑制が軽度であった理由、よりコントロールが不良な糖尿病患者でのグルカゴン分泌抑制の可能性などの多彩な質問に丁寧にかつ的確に対応していた。今後の研究の展望を明示してさらに臨床医として研究を続けていくとの抱負を述べて、臨床研究に対する熱意が感じられた。

最終試験結果の要旨

[研究能力・専門的学識・外国語(英語)試験等の評価]

英語に関しては引用文献の一つを指定して、英文和訳を行ったが良好であり十分な英文読解能力を持つことが示された。薬剤を用いた介入を伴う、新規測定法をもちいた信頼性の高い論文を作成しており、研究能力と専門的学識を十分兼ね備えており、研究発表、質疑応答を通じて審査における態度は誠実で謙虚で、さらに礼儀正しかった。総合的に学位授与に値する人物と判断した。