

氏名（本籍）	穴井 和美		
学位の種類	博 士（生命農学）		
学位記番号	博 甲 第 10037 号		
学位授与年月日	令和 3 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査学術院	理工情報生命学術院		
学位論文題目	2 型糖尿病治療薬 SGLT2 阻害薬の薬理作用メカニズムに関するモデリング&シミュレーションを用いた定量的研究		
主査	筑波大学教授	農学博士	深水昭吉
副査	筑波大学教授	博士（理学）	田中俊之
副査	筑波大学准教授	博士（薬学）	木村圭志
副査	筑波大学講師	博士（学術）	加香孝一郎

## 論 文 の 要 旨

審査対象論文は、糖尿病治療薬・2型ナトリウム・グルコース共役輸送体（SGLT2）阻害薬の薬理作用メカニズムを定量的に解析するために、モデリング&シミュレーション（M&S）の手法を用いて検討したものである。

著者は、第一章を序章とし、糖の体内動態、SGLT2 阻害薬および M&S の詳細について記載している。また、本論文が臨床現場の臨床的疑問（clinical question : CQ）に端を発し、適正使用につながる情報を得ることを目的としていることを述べている。

第二章において著者は、SGLT2 阻害薬カナグリフロジンの腎 SGLT2/SGLT1 阻害作用メカニズムについて、生理学的薬物動態-薬理学（PBPK-PD）モデルを用いた M&S により検討している。その結果、臨床用量におけるカナグリフロジンは、尿細管からの腎 SGLT2 阻害により尿糖排泄促進作用を示すが、腎 SGLT1 はほとんど阻害しないことを明らかにしている。

第三章では、著者は、カナグリフロジンによる食後血糖上昇抑制のメカニズムを定量的に検討している。糖体内動態の定量的システム薬理学（QSP）モデルを構築し、薬剤の作用を1つずつキャンセルアウトした仮想条件下でのシミュレーションを実施することにより、カナグリフロジンの食後最高血糖値の低下作用における 20~30%が小腸 SGLT1 阻害作用によることを明らかにしている。

第四章で著者は、新規構築した QSP モデルについて、小腸における糖吸収および SGLT2 阻害薬の影響を検討するモデルとしての有用性に関し、既報モデルとの違いについて追加検討を交えて考察するとともに、モデルとしての限界についても言及している。また、現在の SGLT2 阻害薬の適応が拡大している現状と今後の展望、及びプレジジョンメディシンや医薬品の適正使用を推進していくための情報提供手段として M&S 手法への期待を述べている。

## 審 査 の 要 旨

医薬品は、その使用法により効果だけではなく副作用が生じる場合があるため、薬理効果を最大化し副作用を最小化するよう、適正に使用されることが必須である。医薬品の適正使用のためには、医療関係者や患者等がその特性等を十分に理解すること、必要と思われる事項について十分な情報提供が行われることが重要である。治療現場で生じた CQ は、臨床課題に基づくものであることが多く、その回答は診療時に医薬品を適正に使用するための判断材料となりうる。

審査対象論文では、SGLT2 阻害薬の一つであるカナグリフロジンの薬理作用メカニズムに関する CQ について、M&S の手法を用い、他の SGLT2 阻害薬も追加して解析しており、有効性、安全性や薬剤間の差異について定量的な検討結果を得られたことは、適正使用につながる情報提供として大きな意義を持つと考えられる。

著者は、尿中未変化体排泄率が 1%未満の SGLT2 阻害薬の場合でも、臨床用量での腎尿細管管腔内の薬物濃度は SGLT2 を十分に阻害する濃度に達しているが、腎 SGLT1 をほとんど阻害しないことを示している。このことは、臨床用量における SGLT2 阻害薬の血糖低下作用が、オフターゲット作用ではなく想定されたメカニズムで作用していること、また、腎からの糖再吸収が完全には抑制されず低血糖が起りづらいことを裏付けており、適正使用に関する定量的な知見として重要な成果である。

また著者は、上市されている SGLT2 阻害薬の中で、SGLT2 選択性が最も低いカナグリフロジンが、強い食後血糖上昇抑制作用を示す原因について、構築した QSP モデル上で SGLT2 阻害薬の作用をキャンセルアウトしたシミュレーションを実施することにより、小腸 SGLT1 阻害が原因とする従来の推察を定量的に裏付ける結果を示している。さらに、SGLT2 阻害薬の食事負荷後の最高血糖低下作用に対する、小腸 SGLT1 阻害の寄与率を定量的に算出し、SGLT 選択性の異なる薬剤間比較を行って定量的な知見を提示した点は評価できる。

さらに、著者は複数の SGLT2 阻害薬の PBPK-PD モデルと、糖体内動態の QSP モデルを新規構築している。これらのモデルは、使用する目的に応じて改良が必要な場合があるが、今後、患者背景を考慮したより適切な用法用量の検討、薬剤併用時の血糖変化や薬物間相互作用等を検討する際にも有効に活用されることが期待される。

令和 3 年 1 月 22 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生命農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。