

受賞者： 竹下 有美枝（金沢大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学分野・准教授）

研究題目： 糖尿病及びその合併症の病態解明と治療アルゴリズムに資する臨床研究

概要：肝臓は、生体内で最大の糖産生・利用臓器であるとともに、脂質・タンパク質の代謝の中心を担う。その破綻あるいはヘパトカインの異常産生は、糖尿病をはじめとする種々の代謝性疾患を引き起こす。私は、これまで一貫して、糖尿病およびその合併症発症、そして代謝異常関連脂肪性肝疾患(MASLD)の病態解明と治療アルゴリズム開発に資する臨床研究を進めてきた。

1.糖尿病およびその合併症の最適治療を目指したランダム化比較試験(RCT) 欧米型のインスリン抵抗性主体の病態とは異なり、日本人の糖尿病は非肥満型でインスリン分泌低下を主病態とし治療戦略が異なる。私は、日本人の糖尿病治療アルゴリズムに資するエビデンス創出を目指し、金沢大学を中心とする臨床研究ネットワーク機構を立ち上げRCTの計画とIRB申請を担い、筆頭著者として論文執筆してきた。インスリンは細胞老化、低血糖、体重増加を介し糖尿病合併症のリスクとなることから、不必要な高インスリン血症をきたさない糖尿病治療のファーストラインを問うために、DPP4阻害薬と既存の糖尿病治療薬とのRCT研究を行い、DPP4阻害薬が有害事象を起こさず、服薬順守率を高めながら、血糖低下させることを示した(JDI 2019, BMJ Open Diabetes Res Care 2015, 2016)。DPP4阻害薬介入後も血糖が低下しない症例からステップアップするセカンドラインを問うた試験では、GLP-1受容体作動薬(GLP1RA)に切り替えることで体重・血糖がより低下し、注射製剤にもかかわらず治療満足度を低下させないことを示した(JDI 2015)。高血糖が膵β細胞での受容体発現量低下を介してGLP-1抵抗性を惹起するマウスでの知見から、ヒトでも高血糖状態ではまずインスリンによる糖毒性解除が必要と推測されていた。この妥当性を問うため、GLP1Rとインスリン-GLP1RAリレー療法のRCTにて、両群とも同等に血糖を低下させることを示し、ヒトでは臨床上問題となるインクレチン抵抗性が存在しないことを証明した(業績6)。高インスリン血症は交感神経を過度に活性化させることで心血管イベントリスクとなることが懸念されている。この妥当性を問うため、超速効型と持効型インスリン製剤のRCTを行い、インスリンによる血糖制御が交感神経活動を抑制することを示した(業績9)。この知見を基に、同等に血糖低下させながら、インスリンを低下させるSGLT2阻害とインスリンを高めるSU薬が、臓器特異的交感神経活動に及ぼす効果をRCTにて検討中である。

2.肝臓と代謝異常 私は臨床・病情報に伴う肝臓遺伝子発現情報を整備し、肝臓が産生するヘパトカイン研究に貢献してきた。これまで、糖尿病病態で肝臓からの産生が高まるセレノプロテインP(SeP)が、シグナル伝達に必要な活性酸素種を消去する還元ストレスを介して、インスリン抵抗性、運動抵抗性、血管新生抵抗性、熱産生抵抗性(業績7)をはじめとする種々の糖尿病病態を形成することを見出した。SeP遺伝子のプロモーター活性に及ぼすBG薬およびエイコサペンタエン酸EPAの作用(J Biol Chem 2014, 2017)をヒトで検証し、血清SePレベルがBG薬とEPA治療のバイオマーカーとなることを示した。教室で確立した動脈硬化惹起食による脂肪肝炎モデルの病態をヒトで検証するために、MASLD患者を対象に、コレステロール吸収阻害薬エゼチミブが肝病理に及ぼす効果をRCTで検討した(Diabetologia 2014)。エゼチミブは肝線維化と肝細胞変性を軽減する一方、耐糖能異常を惹起した。この機序探るため、肝生検サンプルをガスクロマトグラフィーにて解析したところ、エゼチミブは肝臓への飽和脂肪酸蓄積を促進していた。肝臓遺伝子発現プロファイル解析にて、エゼチミブにより誘導されるSREBP-2のイントロンに由来するmiR-33bが脂肪酸酸化の律速段階酵素CPT-1とインスリン作用を介在するIRS-2の発現を抑制する可能性を見出した。この知見は、コレステロール代謝と糖代謝間のクロストークを示唆する。20年間に亘る連続肝生検研究から、糖尿病患者では、MASLD患者の予後を規定する肝線維化進展は、BMIではなく、HbA1cの上昇と有意に関連した。ヒト肝臓の単細胞RNA sequencingから得られた既報のクラスターごとの遺伝子を用いたエンリッチメント解析で、肝線維化の進行に伴い、MASLDの炎症・線維化の主座となる中心静脈領域の肝洞内皮細胞(LSEC)遺伝子発現が減弱し、高血糖に伴い、zone2とzone3の低酸素および酸化ストレス応答遺伝子の発現が亢進した(業績3)。糖尿病がMASLD病理に及ぼす効果を、主要評価項目をMASLD病理としたSGLT2阻害薬とSU薬を導入するRCTで検討した。SGLT2阻害薬は、肝病理(脂肪化・肝細胞変性・炎症・線維化)スコア・肝酵素・体重を有意に低下させた。単細胞RNA sequencing解析では、肝脂肪化依存的にZone3の肝細胞、LSEC関連遺伝子群の発現が減弱し、炎症性マクロファージ・アポトーシスに関連する遺伝子群の発現が亢進していた。SGLT2阻害薬はこれらの細胞集団の遺伝子プロファイルを回復させた(業績5, 10)。以上の知見から、糖尿病が肥満症とは独立して肝病理を進展させる糖尿病脂肪肝炎(Diabetic steatohepatitis, DiSH)の病理を提唱した。DiSHの背景となる詳細な分子機構を明らかにする目的で、実験マウスDiSHモデルを確立し、単細胞RNA sequencing解析から、LSEC障害を確認した(業績1)。現在、LSEC保護を標的としたDiSH治療開発に取り組んでいる。