



2020年10月31日  
関西電力病院／関西電力医学研究所

## 糖尿病治療薬 GLP-1 受容体作動薬がインフルエンザに有効か：

### GLP-1 シグナルを高めることが様々な呼吸器感染症の予防・治療にも効果が期待

#### 【ポイント】

- \*糖尿病治療薬 GLP-1 受容体作動薬は肺において様々な抗病原体因子を網羅的に上昇させることを示した。
- \*GLP-1 受容体作動薬は肺において自然免疫を活性化することを示した。
- \*GLP-1 受容体作動薬はインフルエンザウイルス量を減らすことを示した。
- \*消化管シグナル GLP-1 の活性を高めることは様々な呼吸器系感染症の予防・治療に有効であることが期待される。

#### 【概要】

関西電力医学研究所 所長／関西電力病院 総長 清野 裕、関西電力医学研究所 糖尿病研究センター長／関西電力病院 副院長 山田 祐一郎、秋田大学大学院医学系研究科 助教 佐藤 雄大らの研究グループは、インクレチンの一つである GLP-1（注1）の活性を高めることがインフルエンザに有効であることを、マウスを用いた研究で明らかにしました。GLP-1 を活性化すると、様々なウイルスや細菌などに有効とされる Interferon inducible GTPase 群を肺の中で増加させ、さらには自然免疫（注2）を活性化したことから、インフルエンザ以外のさまざまな呼吸器感染症の予防や治療に向けた GLP-1 の可能性に期待がもたれます。本研究成果は、2020年10月31日に米科学雑誌「Endocrinology」（オンライン版）で公開されました。

#### 注1 GLP-1

小腸下部や大腸にある L 細胞から分泌される消化管ホルモン。膵β細胞からのインスリン分泌を促進することから、GLP-1 の活性を高める糖尿病の治療薬として GLP-1 受容体作動薬が開発され、わが国でもよく使われています。GLP-1 の受容体が膵β細胞以外に様々な臓器で発現していることから、GLP-1 の多面的な作用が注目されています。

#### 注2 自然免疫

侵入してきたウイルスや細菌などの病原体や異常になった自己の細胞をいち早く感知し、それを排除する仕組み。病原体が感染した細胞は、インターロイキン6などのサイトカインを分泌し、マクロファージなどの食細胞を活性化し、異常になった細胞を排除します。

#### 【背景】

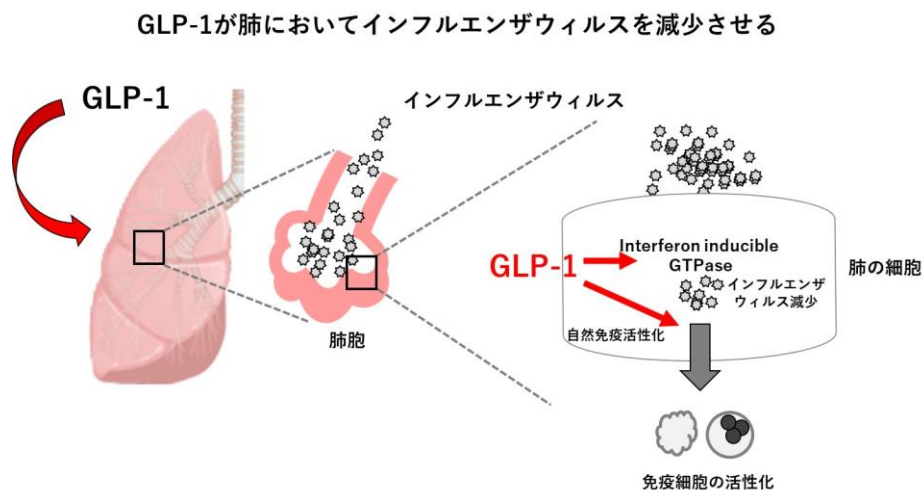
ウイルスや細菌による呼吸器感染症は非常に大きな問題です。世界ではインフルエンザウイルス感染症により毎年数十万人の患者さんが亡くなっています。本年は新型コロナウイルス SARS-CoV-2 による COVID-19 は世界的に大きな問題となっています。特に高齢者や糖尿病患者は、COVID-19 が重症化する可能性が示されています。既知だけではなく未知の呼吸器感染症に対する全く新たな予防・治療法が必要だと考えられます。

小腸などの L 細胞から食事に伴って分泌される消化管ホルモン GLP-1 (glucagon-like peptide-1) は、膵β細胞からのインスリン分泌を促進し血糖値を下げる作用があることから、GLP-1 の活性を高める GLP-1 受容体作動薬は糖尿病の治療薬として広く使われています。GLP-1 受容体作動薬は膵β細胞以外の臓器に作用し動脈硬化症や糖尿病腎症など有効であることを示す基礎研究や臨床研究が報告されています。また、GLP-1 受容体作動薬の臨床試験でインフルエンザウイルス感染症の減少することが報告されていますが、その機序は不明でした。

感染制御において、低栄養状態の改善に加えて、消化管を使った栄養（経口摂取や経腸栄養）が有効であることがわかっています。肺には GLP-1 の受容体が多く発現することから、腸から分泌され肺に作用する GLP-1 呼吸器感染症にどのような役割を有するかについて注目し、研究してきました。

## 【研究成果】

マウスに、インフルエンザウイルス(H1N1; PR8)を感染させ、GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチドを投与したマウスと、投与しなかったマウスで比較しました。リラグルチドを投与したマウスでは、投与しなかったマウスと比較して、肺におけるウイルス量は減少し、その結果として生存率の改善が認められました。インフルエンザに感染したマウスの肺の遺伝子発現を網羅的に調べたところ、リラグルチドを投与したマウスの肺では Interferon inducible GTPase 群の発現が顕著に上昇していました。Interferon inducible GTPase 群は多くのメンバーからなるファミリーを構成され、Interferon inducible GTPase 群の個々のメンバーはそれぞれ特定のウイルスや細菌など病原体に対する抵抗性を高める作用のあることが報告されています。さらに、リラグルチドを投与すると、肺における自然免疫が活性化することもわかりました。このような Interferon inducible GTPase を網羅的に増加することや自然免疫を活性化することがインフルエンザウイルス感染症を改善させたと考えられます。



## 【波及効果】

GLP-1 シグナルを高めることがインフルエンザウイルス感染に対する新たな予防・治療法となる可能性があると同時に、インフルエンザ以外のさまざまな病原体に効果のある可能性があります。また、高齢者では肺炎球菌などによる肺炎が致命的になることも多いですが、内因性の GLP-1 活性を高める腸を活用する栄養療法（経口摂取や経腸栄養）が、肺炎による死亡を減らす可能性もあります。このように栄養療法による感染制御がますます重要になります。

## 【今後の予定】

今回は、マウスにおいて GLP-1 のインフルエンザに対する効果が確かめられましたが、特に高齢者や糖尿病患者で GLP-1 と感染制御の関連の検証が必要と考えられます。また、新型コロナウイルス SARS-CoV-2 をはじめ他の感染症についても効果があるのかの検討が必要になると考えられます。

## 【論文タイトルと著者】

論文名 GLP-1 receptor signaling differentially modifies the outcomes of sterile vs. viral pulmonary inflammation in male mice

掲載雑誌 Endocrinology

著者 Takehiro Sato, Tatsunori Shimizu, Hiroki Fujita, Yumiko Imai, Daniel J Drucker, Yutaka Seino, Yuichiro Yamada

DOI 10.1210/endo/bqaa201

## 【本研究への支援】

本研究は、主として下記の機関から資金的支援を受けて実施されました。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構、独立行政法人日本学術振興会、公益社団法人日本糖尿病協会、公益財団法人日本応用酵素協会

## 【連絡先】

関西電力医学研究所 糖尿病研究センター

山田 祐一郎

E-mail: yyamada-dm@umin.ac.jp