

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は慢性気道炎症, 粘液による気道閉塞, 肺気腫病態を主徴とし, 最終的には呼吸不全により死に至る難治性の呼吸器疾患である. 近年, COPD 患者における 2 型糖尿病の併存が臨床において問題となっており, 患者の予後に大きな影響を与えることが示されている. そのような中で, 本研究では, 1) 2 型糖尿病が COPD 病態に与える影響についての詳細な分子メカニズムの解明及び, 2) 2 型糖尿病併存時に処方される抗糖尿病薬が COPD 病態に与える影響について検討を行った. まず, 本分野が確立した自然発症型 COPD モデルマウス (C57BL/6- β ENaC-Tg マウス) (Shuto, T., *et al.*, **Sci Rep.** 2016) に高脂肪食を与えることで COPD-2 型糖尿病併発モデルマウスを作製した. その結果, 2 型糖尿病の併発は COPD 病態の指標である呼吸機能 (0.1 秒率) を低下させ, 肺気腫病態を悪化させることを明らかとした. 興味深いことに, *in vivo* 及び *in vitro* の種々の検討により, 併存症マウスの肺病態の増悪には, 肺修復に関わるインスリン関連因子 IGF-1 シグナルの低下とそれに伴うアポトーシスの誘導, つまり, “肺組織インスリン抵抗性” が関与することを示唆した. 次に, 抗糖尿病薬のなかでも近年, ドラッグリポジショニングとして期待されているインスリン抵抗性改善薬メトホルミンが COPD 肺病態に与える影響について検討した. C57BL/6- β ENaC-Tg マウスへのメトホルミンの自由飲水投与は, 呼吸機能 (0.1 秒率) と肺気腫病態を有意に改善した. 以上, 本検討は, COPD-2 型糖尿病併存時における肺病態増悪機構を明らかにすると共に, メトホルミンが新たな COPD 治療薬となり得ることを示唆した重要な知見である.