

学位論文の審査結果の要旨

GLP-1 (glucagon-like peptide-1)は体循環を介して膵臓のβ細胞に発現しているGLP-1受容体に作用してインスリンを分泌する。GLP-1のインスリン分泌作用は糖濃度依存的であり、低血糖を呈しない2型糖尿病の治療薬として研究が進められてきたが、生体内における安定性と悪心などの消化器官での副作用が問題となっている。本論文は、上述の問題点を解決するために新しいアプローチで新規GLP-1受容体作動薬を開発したものである。今回開発されたペプチド化合物SKL-18287は、生体内安定性に優れた持続型の新規GLP-1受容体作動薬として強力な血糖降下作用を示し、消化器官における副作用の発現が少なく、アナフィラキシーも起こさない安全な治療薬として、今後の糖尿病治療薬の開発に大きな貢献をする可能性があることが示されている。上記の研究論文に関して、プレゼンテーションと質疑応答が行われた。申請者は質問には適切に回答し、審査員は英語力も確認した。また、上記の研究成果は、英文の学術誌に3報、関係論文は3報発表されており、学位を授与するに相応しいと判断された。

公表主要論文名

1. Mitsuaki Takeuchi, Masayuki Okamoto, Ryuji Okamoto, Hiroshi, Kinoshita, Yu Yamaguchi, Discovery of a long-acting glucagon-like peptide-1 analog with enhanced aggregation propensity. *Peptides* 102, 8-15 (2018).
2. Mitsuaki Takeuchi, Masayuki Okamoto, Nobuhide Watanabe, Pharmacological Evaluation of SKL-18287, a New Long-Acting Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist with Enhanced Aggregation Propensity, in Rodent Models. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, <https://doi.org/10.1007/s10989-018-9777-7>.
3. Mitsuaki Takeuchi, Masayuki Okamoto, Miyuki Tamura, Takayo Murase, Nobuhide Watanabe, Pharmacokinetic Study of SKL-18287, a Novel Long-Acting Glucagon Like-Peptide-1 Receptor Agonist, in Rats, Monkeys and Mini-Pigs. *Drug Research*, doi: 10.1055/a-0885-1429.