

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 亀崎通嗣

主論文 1編

Comprehensive renoprotective effects of ipragliflozin on early diabetic nephropathy in mice.
Scientific Reports 8, Article number: 4029, 2018

審査結果の要旨

透析患者数は年々増加しており、社会問題となっている。また、1998年以降現在に至るまで、糖尿病性腎症が透析導入の原疾患第1位を占めており、糖尿病性腎症の進行を早急に食い止める対策が必要とされている。このような状況の中、新しい糖尿病治療薬である SGLT2 (sodium glucose cotransporter2) 阻害薬が臨床使用できるようになった。SGLT2 は原尿中のナトリウム (Na) とグルコース (Glu) を尿細管で再吸収する輸送体として働いている。SGLT2 阻害薬は尿細管での Glu の再吸収を抑制し、尿糖の排泄を促すことで、血糖値を下げるができる。この SGLT2 阻害薬には尿中アルブミン排泄の減少や、糸球体濾過量の低下を抑制するなどの腎保護作用もあることが明らかとなってきたが、そのメカニズムに関しては未だ解明されていない。申請者らは本研究で SGLT2 阻害薬による腎保護メカニズムを尿細管と糸球体の双方で明らかにした。

申請者らはまず2型糖尿病モデルマウスである db/db マウスに少量 (0.3mg/kg)、大量 (3.0mg/kg) の SGLT2 阻害薬 ipragliflozin を8週間経口投与した。vehicle のみを投与した db/db 群では血糖値は 500mg/dL まで上昇したが、大量投与群では 300mg/dL と有意に低下し、血糖改善効果を認めた。一方、少量投与群では有意な血糖改善効果を認めなかった。しかし、少量投与群と大量投与群の両群でアルブミン尿の減少効果を認めたことから、SGLT2 阻害薬には腎保護作用があると考えられた。

この腎保護メカニズムを解明するに当たり、申請者らは最初に尿細管傷害に着目した。糖尿病患者では SGLT2 の活性が高まるため、高血糖が持続し、酸化ストレスが惹起されると予想した。また、SGLT2 を介して尿細管上皮細胞内に取り込まれた Na は Na/K ポンプで細胞外に出されるが、この際に ATP の消費・産生が亢進し、細胞は低酸素に陥ると予想した。実際、3-Nitrotyrosine の免疫染色では酸化ストレスを受けた尿細管が薬剤投与により用量依存的に減少していた。一方、Pimonidazole の免疫染色では低酸素状態に陥った尿細管は少量投与群でも大量投与群と同程度に改善を認め、この保護作用は血糖とは独立したものであると考えられた。この時、定量的 PCR 法で *Kim-1* などの尿細管障害マーカーも薬剤投与により減少していた。これらのことから、SGLT2 阻害薬には酸化ストレスや低酸素の是正を介した尿細管保護作用があることが示された。

次に申請者らは糸球体に着目した。db/db 群では糸球体腫大が確認され、糸球体過剰濾過が起きていると考えられた。糸球体腫大は少量投与群でも大量投与群と同程度に改善しており、糸球体過剰濾過に対する保護作用も血糖とは独立したものであると考えられた。3-Nitrotyrosine の免疫染色では酸化ストレスを受けた糸球体上皮細胞が薬剤投与により用量依存的に減少していた。この時、単離糸球体の定量的 PCR 法で *Synaptopodin* などの糸球体上皮細胞マーカーは db/db 群ではダメージを受けて減少していたが、薬剤投与により回復していた。従って、SGLT2 阻害薬には尿細管のみならず、糸球体過剰濾過や糸球体酸化ストレスの是正を介した糸球体保護作用もあることが示された。

以上が本論文の要旨であるが、SGLT2 阻害薬による多面的な腎保護メカニズムの一端を明らかにした点で、医学上価値のある研究と認める。

平成30年9月20日

審査委員 教授 伊東恭子 ㊟

審査委員 教授 山脇正永 ㊟

審査委員 教授 矢部千尋 ㊟