





学位論文審査結果報告書

報告番号	北里大 乙 第 1481 号	氏 名	小島 直季
論文審査担当者	(主査) 教授 田辺 光男 (副査) 教授 石井 邦雄 (副査) 教授 服部 成介 (副査) 准教授 黒山 政一	   	
〔論文題目〕 「糖尿病合併症に対する新規治療戦略開拓に関する研究」			
〔論文審査結果の要旨〕 糖尿病治療の目標は、血糖、血清脂質、体重、および血圧のコントロールにより各種合併症の発症を抑制することであるが、特に、糖尿病三大合併症である糖尿病性腎症、糖尿病網膜症および糖尿病性神経障害は、生活の質(QOL)や生命予後を著しく悪化させることから、臨床上大きな問題となっている。糖尿病合併症の薬物治療に関して多くの標的分子が提案されているが、有効な治療法の確立には未だ至っていない。そこで小島氏は、糖尿病によって惹起される網膜および腎臓の病態生理学的な変化に着目し、糖尿病三大合併症の中でも糖尿病網膜症および糖尿病性腎症に対する新規治療戦略の探索を行った。 糖尿病網膜症の発症と進展には、長期間の高血糖状態により生じる血管内皮障害と、それに伴う網膜細小血管の狭窄あるいは閉塞による慢性的な虚血状態が引き起こす病的な血管新生が大きく関わっている。したがって、網膜循環を改善して網膜虚血を解消できれば糖尿病網膜症の治療につながると考えられる。生理活性ペプチドのブラジキニンは血管拡張作用を示すことで全身循環の調節に重要な役割を果たしており、網膜においてもその生成に関わるカリクレイン-キニン系が存在することから、ブラジキニンの網膜血管に対する作用を検討することで網膜循環におけるブラジキニンの役割について解析を行った。まず、小動物において <i>in vivo</i> で高性能に網膜細動脈径を測定することができる蛍光眼底観察法を確立し、解析に用いた。麻酔下の Brown Norway ラットにおいて、自律神経反射と眼球運動を抑制し、かつ血圧および心拍数を正常範囲内に回復させた後、ブラジキニンを持続的に静脈内に投与してその作用を検討した。ブラジキニンは用量依存的な降圧作用と網膜血管拡張作用を示し、網膜血管拡張作用はシクロオキシゲナーゼ(COX)非選択的阻害薬や COX-2 選択的阻害薬により減弱したが、COX-1 選択的阻害薬では影響を受けなかった。一方、ブラジキニンによる降圧作用はいずれの COX サブタイプ阻害薬によっても影響を受けなかった。また、一酸化			

窒素(NO)合成酵素阻害薬を前投与すると、ブラジキニンによる網膜血管拡張作用に対する COX 阻害薬による減弱作用が消失した。よって、ブラジキニンの網膜血管拡張機序には、血圧調節に重要な末梢血管における NO-cGMP 経路とは異なり、NO 産生亢進を介して COX-2 を活性化させるプロスタグランジン(PG)産生とその下流シグナルである cAMP が関与した NO-PGs-cAMP 経路が重要である可能性が示され、これは新たな治療戦略の方向性を示唆する。

人工透析導入原因疾患の第1位である糖尿病性腎症の発症には、尿細管糸球体フィードバック機構の異常やこの異常も一部関与すると考えられている糸球体過剰濾過が大いに寄与している。高血糖状態では、腎近位尿細管に存在するナトリウム依存性グルコース共輸送担体2(SGLT2)を介するグルコースとナトリウムの再吸収が亢進し、腎遠位尿細管への NaCl の流入が低下するため、尿細管糸球体フィードバック機構が破綻している可能性がある。糖尿病治療薬 SGLT2 阻害薬が腎近位尿細管での亢進したナトリウム再吸収を抑制することに着目し、糖尿病性腎症モデルラットにおいて SGLT2 阻害薬投与が腎障害に与える影響、さらに腎血行状態を改善して糖尿病性腎症の進行を遅らせることが示されているアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬との併用投与により得られる影響を検討した。早期腎症期から顕性腎症期の動物モデルである Dahl-STZ ラットに SGLT2 阻害薬ルセオグリフロジンを2ヶ月間経口投与すると、糸球体過剰濾過が顕著に減少し、糸球体傷害、腎髄質線維化および尿細管壊死が抑制された。ACE 阻害薬リシノプリルとの併用はより強い改善効果を示した。さらに、顕性腎症期から腎不全期の動物モデルである T2DN ラットにおいても同様にルセオグリフロジンの単独効果とリシノプリルとの併用効果が得られた。これらより、SGLT2 阻害薬は早期腎症期から顕性腎症期ならびに顕性腎症期から腎不全期における糖尿病性腎症を単独で改善させること、また ACE 阻害薬との併用はさらに効果的な治療戦略となり得ることが期待された。

以上の研究から得られた知見は、今後の糖尿病合併症の治療戦略を模索する上で極めて貴重であり、現在の治療薬では十分な治療効果を得られない患者の QOL の向上に貢献することが期待された。従って、博士(薬科学)の学位に十分値するものと判断し、学位審査を合格と判定した。

以上