

## 要旨

糖尿病治療の最終的な目標は、良好な血糖、血清脂質、体重および血圧のコントロールにより、糖尿病細小血管合併症および動脈硬化性疾患の発症や進展を抑制することである。特に、糖尿病の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、生活の質や生命予後を著しく悪化させることから、臨床上、重大な問題となっている。この糖尿病合併症に対する薬物治療に関しては、数多くの標的分子が提案されているが、有効な治療法は未だ確立されていない。その原因の一つとして、糖尿病合併症の発症機序が病態生理学的に十分解明されていないことが考えられる。著者は、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。

### 1) 糖尿病網膜症に対する新規治療戦略の探索

糖尿病網膜症は、糖尿病合併症の中でも発症頻度が高く、失明を含む深刻な視力障害を引き起こす原因となっている。本疾患の発症および進展には、長期間の高血糖状態によって生じる血管内皮障害と、それに伴う網膜血管の狭窄または閉塞に起因する慢性的な虚血状態によって引き起こされる病的な血管新生が重要な役割を演じている。血管内皮細胞増殖因子（VEGF）阻害薬の硝子体内投与には、糖尿病網膜症の悪化を抑制する効果が期待されているが、侵襲的かつ高額であるために患者への負担が大きいことが問題となっている。そのため、網膜循環を改善する薬物により血管新生の原因となる網膜虚血を解消することができれば、糖尿病網膜症の治療に資することができると考えられる。

オータコイドである bradykinin は、全身循環の調節に重要な役割を果たしており、一酸化窒素（NO）、プロスタノイド（PGs）および内皮由来過分極因子（EDHF）の産生を介して、強力な血管拡張作用を発揮することが示されている。網膜においても、カリクレイン-キニン系が存在しており、bradykinin は網膜循環の調節因子の一つとして機

能していると考えられる。本研究では、小動物において *in vivo* で高精度に網膜細動静脈径を測定することができる蛍光眼底観察法を確立し、網膜循環調節機構における **bradykinin** の役割について解析を行った。

麻酔下の **Brown Norway** ラットに対して、眼球運動を抑制する目的でテトロドトキシンを投与した。テトロドトキシンにより低下した血圧および心拍数を、アドレナリン-ノルアドレナリン (9:1) 混合溶液を静脈内に持続投与することにより、正常範囲内に回復させた後、**bradykinin** を静脈内に持続的に投与して作用を検討した。

**Bradykinin** (1-30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) は、用量依存的な降圧作用および網膜血管拡張作用を引き起こした。**Bradykinin** による網膜血管拡張作用は、非選択的シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬である **indomethacin** および選択的 COX-2 阻害薬である **nimesulide** により減弱したが、選択的 COX-1 阻害薬である **SC-560** の影響を受けなかった。一方、いずれの COX 阻害薬も、**bradykinin** の降圧作用には影響を及ぼさなかった。また、**bradykinin** の網膜血管拡張作用に対する **indomethacin** の抑制効果は、NO 合成酵素阻害薬である **N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine methyl ester** を前投与することにより消失した。

以上の結果から、**bradykinin** の網膜血管における拡張メカニズムには、血圧調節に重要な末梢血管における場合とは異なり、NO ならびに COX-2 を介する経路による PGs の産生が重要である可能性が示された。従って、**bradykinin** によって活性化される NO-PGs-cAMP 情報伝達経路は、網膜循環調節において重要な役割を果たしており、糖尿病網膜症の新規治療戦略の標的となることが期待される。

## 2) 糖尿病性腎症に対する新規治療戦略の探索

糖尿病性腎症は、人工透析導入原因疾患の第 1 位であり、治療薬としてレニン-アンジオテンシン系を抑制するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬およびアンジオテンシン II AT<sub>1</sub> 受容体拮抗薬の有効性が示されている。しかし、これらの薬物は糖尿病性腎症の発症・進行を遅らせることはできるものの、完全に抑制することはできないこと

が課題となっている。糖尿病性腎症の発症機序には、糸球体過剰濾過が関与しており、その原因の一つとして尿細管糸球体フィードバック機構の異常が考えられている。従って、糸球体過剰濾過や尿細管糸球体フィードバック機構の異常を是正する薬物療法は、糖尿病性腎症の新規治療戦略となり得るものと考えられる。高血糖状態では、腎臓の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およびナトリウムの再吸収が亢進しており、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。近年、経口糖尿病治療薬として上市された SGLT2 阻害薬は、近位尿細管からのグルコースの再吸収を抑制することにより、グルコースの尿中への排泄を促進して血糖値を低下させる新規の薬剤である。さらに、SGLT2 阻害薬は近位尿細管におけるナトリウムの再吸収も抑制するため、高血糖病態時に生じる尿細管糸球体フィードバック機構の異常を是正して、血糖低下作用とは独立した機序で糖尿病性腎症改善効果を示す可能性が考えられる。そこで著者は、糖尿病性腎症モデルラットにおいて、SGLT2 阻害薬である luseogliflozin の単独投与および ACE 阻害薬である lisinopril との併用投与が腎障害に与える効果について検討した。

## 2-1) Dahl salt-sensitive ラットを用いたストレプトゾトシン誘発 1 型糖尿病モデル (Dahl-STZ ラット) における検討

Dahl-STZ ラットは、1 型糖尿病性腎症のモデル動物であり、尿タンパク排泄の進展、糸球体過剰濾過、糸球体硬化、尿細管間質線維化、尿細管壊死などを示し、早期腎症期から顕性腎症期の糖尿病性腎症患者に類似した病態を呈する。本モデルに対して、luseogliflozin (10 mg/kg/day) を 2 ヶ月間経口投与したところ、尿タンパク排泄の進展は抑制されなかったものの、糸球体過剰濾過が顕著に減少するとともに、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。さらに、luseogliflozin (10 mg/kg/day) に

lisinopril (20 mg/kg/day) を併用投与したところ、各薬物を単独投与した場合と比較して、血圧、尿タンパク排泄、腎髄質線維化および尿細管壊死に対する併用効果が認められた。

## 2-2) 2型糖尿病性腎症モデル (T2DN ラット) における検討

T2DN ラットは、尿タンパク排泄の進展、糸球体硬化、腎間質線維化、尿細管壊死、糸球体濾過量低下などを示し、顕性腎症期から腎不全期の糖尿病性腎症患者に類似した病態を呈する。本モデルに対して、luseogliflozin (10 mg/kg/day) を3ヵ月間経口投与したところ、糸球体傷害、腎線維化および尿細管壊死が顕著に抑制され、加えて糸球体濾過量の低下も抑制された。さらに、luseogliflozin (10 mg/kg/day) と lisinopril (10 mg/kg/day) を併用投与したところ、各薬物を単独投与した場合と比較して、血圧、糸球体傷害、腎線維化および尿細管壊死に対する併用効果が認められた。

以上の結果から、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改善する可能性があり、糖尿病性腎症の治療を見据えた糖尿病の新たな治療戦略となり得ると考えられる。さらに ACE 阻害薬との併用療法により、より効果的な腎保護効果を示したことから、SGLT2 阻害薬と ACE 阻害薬の併用療法は、糖尿病性腎症の発症および進展をさらに効果的に抑制させる画期的な治療選択となり得ることが期待された。

## 3) 結論

著者は、糖尿病網膜症と糖尿病性腎症に対する新規治療戦略の探索を行い、(1) 網膜循環の調節には NO-PGs-cAMP 情報伝達経路が重要な役割を演じており、この経路は糖尿病網膜症の新規治療戦略の標的となり得ること、また (2) 糖尿病性腎症においては、SGLT2 阻害薬単独または ACE 阻害薬との併用療法が、高血糖による糸球体過剰濾過や腎組織傷害の進展に対して有効な治療戦略となる可能性が見出された。今後は、これら治療戦略に基づいた新たな糖尿病合併症治療薬の開発が望まれる。