

## 学位論文の内容の要旨

|  |  |    |        |
|--|--|----|--------|
| 専攻   | 分子情報制御医学   | 部門 | 病態制御医学 |
| 学籍番号   | 12D748   | 氏名 | 吉本 卓生  |
| 論文題目   | Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes |    |        |
| <p>(論文要旨) SGLT2阻害薬は糖尿病の治療薬として近年用いられた薬剤であり、SGLT2阻害薬の一部において心血管や腎機能に対し、良い影響を与えることがNew England Journal誌に掲載され大きな話題となった。SGLT2阻害薬は副作用として多尿があることが知られていることから、多尿により全身の水分量低下を来すことでレニン-アンジオテンシン系(RAS)への活性化が予想されている。RASの活性化は腎のみならず心血管系への悪影響を与えることが知られているためSGLT2阻害薬により心腎に悪影響を与えるものとSGLT2阻害薬発売当初は予想されていたが、今回の報告はそれとは矛盾するものであった。</p> <p>RASについて、特に腎局所のRASの活性化を示すマーカーとして尿中アンジオテンシノーゲンが近年注目されており、1型糖尿病患者にSGLT2阻害薬を投与した際の尿中アンジオテンシノーゲンの変化については報告されているが、2型糖尿病患者へのSGLT2阻害薬投与前後の尿中アンジオテンシノーゲンの変化についての報告はまだない。今回我々はSGLT2阻害薬を投与された2型糖尿病患者における尿中アンジオテンシノーゲンの投与前後の変化について調査、研究を行い、SGLT2阻害薬が2型糖尿病患者における腎局所のRASにどのような影響を与えるか検討した。患者数は14名(31-81歳)であり(脱落などで最終的には9名)これまでに2型糖尿病としてSGLT2阻害薬以外の治療を受けられていて明らかな心疾患や腎疾患など糖尿病以外の大きな疾患を有していない患者に対しSGLT2阻害薬をそれぞれ投与し、投与前、投与後1ヶ月それぞれ尿中アンジオテンシノーゲン排泄量、尿中アルブミン排泄量、HbA1c、体重、血圧などを測定し、それぞれの変化について検討した。尿中アンジオテンシノーゲンについては従来の測定に加え(total urinary angiotensinogen)、ELISAを用いた測定(intact urinary angiotensinogen)をそれぞれ行った。</p> <p>結果として尿中アンジオテンシノーゲン排泄量は共(total, intact)に減少傾向であったが有意な差は認めなかった(<math>P=0.19</math>, <math>P=0.08</math>)。尿中アルブミン排泄量については投与前後において減少傾向であったが有意な差は生じなかった(<math>P=0.16</math>)。HbA1c、体重、血圧は共に有意に減少を認めていた。その他生化学検査においてはALT, <math>\gamma</math>-GTP, BUN, 総コレステロールが有意な変化を認めた。2型糖尿病患者における尿中アンジオテンシノーゲンのSGLT2阻害薬投与前後の変化については1型糖尿病を対象とした既報では投与後に上昇したとあり、本報告と差異を生じていた。これについては1型糖尿病と2型糖尿病においてはRASの活性度合いが2型糖尿病症例の方が高い傾向にあるという報告があることから、尿中アンジオテンシノーゲンの基礎値の違いが結果の差を生んでいるのではないかと考察した。尿中アルブミンについてはSGLT2阻害薬によって減少するという報告もあればあまり変わらないという報告もあるが、今症例において尿中アルブミンの排泄が多くない症例ばかりであったことが影響しているものとする。その他の結果については既報と矛盾しないものであった。</p> <p>SGLT2阻害薬は腎局所のRASの活性化には働かないものと結論づける。</p> |  |    |        |

|                   |  |         |  |
|-------------------|--|---------|--|
|                   |  |         |  |
| 掲 載 誌 名           | Journal of Investigative Medicine                          |         |  |
| (公表予定)<br>掲 載 年 月 | 2017年 6月   | 出版社(等)名 | American Federation for Medical Research |
| Peer Review       | <input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無 |         |  |

(備考) 論文要旨は, 日本語で1, 500字以内にまとめてください。