

学位論文審査の結果の要旨

平成 29 年 8 月 9 日

審査委員	主 査	平野 勝也 (平野)		
	副主査	中村 隆範 (中村)		
	副主査	芳地 一 (芳地)		
願 出 者	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			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

〔 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。

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。

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 ($P=0.19$, $P=0.08$)。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 ($P = 0.16$)。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, γ 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考えられる。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。

SGLT 2 阻害薬は腎局所のRASの活性化には働かないものと結論つける。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成29年8月9日に行われた。

本研究はSGLT2阻害薬の腎局所のレニン・アンジオテンシン系への影響に関して、活性化に働かないことを指摘したもので結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は過去に報告された大規模研究の結果を裏付けるなどの意義があり学術的価値が高い。委員会の合議により本論文は博士 (医学) の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

- 1 薬剤ごとのSGLTへの特異度の差から来る影響について
- 2 観察期間を4週間としたことについて
- 3 SGLT2阻害する構造的特長について
- 4 少数ではあるが薬剤ごとに差異は生じていたか
- 5 尿中アルブミンとアンジオテンシノーゲンの結果の乖離について
- 6 SGLT2阻害薬による血圧低下のメカニズムについて
- 7 アンジオテンシノーゲンの発現の差 (肝臓への影響) について

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分ば見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	Journal of Investigative Medicine 第 ^{印刷中} 卷, 第 号		
(公表予定) 掲載年月	2017年 6月	出版社(等)名	American Federation for Medical Research

(備考) 要旨は, 1, 500字以内にまとめてください。