

福田 仁也 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

肥満、2型糖尿病の心血管・腎合併症とインスリン抵抗性に対する
PPAR γ アゴニストとアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の併用療法の有用性
(Efficacy of Combination Therapy of Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma Agonist
and Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Against Cardiovascular and Renal Complication
in Obesity and Type 2 Diabetes)

本研究は肥満・2型糖尿病マウス(db/db マウス)におけるチアゾリジン系薬剤とアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の併用療法の意義について検討したものである。

[結果 I] db/db マウスを、ビークル群、ピオグリタゾン(10 mg/kg/day)群、カンデサルタン(1 mg/kg/day)群、ピオグリタゾン(10 mg/kg/day)とカンデサルタン(1 mg/kg/day)の併用群に分け、5週間投与後の効果について比較検討した。db/db マウスにおける耐糖能の改善効果は、ピオグリタゾンがカンデサルタンよりも有意に強かったが、心臓の炎症や線維化、糸球体の炎症および硬化の抑制に関しては、カンデサルタンはピオグリタゾンと同等の効果があった。一方、併用群は心臓の炎症や線維化、糸球体の炎症や硬化を単剤投与よりも有意に抑制した。さらに、併用投与が組織内スーパーオキシドを併用投与が単剤投与よりも有意に減少し、その機序に併用投与による NADPH oxidase の減少や SOD の増加が関与していた。血管内皮機能障害についても併用群が単剤投与群よりも有意に改善したが、その機序には併用投与による endothelial nitric oxide synthase (eNOS) のリン酸化亢進が関与していた。さらに、併用群ではピオグリタゾンによる耐糖能やインスリン感受性の改善効果の増強、膵臓でのインスリン含量保持作用の増強がみられた。また、膵臓の酸化ストレスの減少効果もさらに増強されていた。[結果 II] db/db マウスに superoxide dismutase (SOD) 様物質であるテンポールを5週間投与し、酸化ストレスの関与について検討した。テンポール投与で組織酸化ストレスを正常化させると心臓・腎糸球体の臓器障害が抑制され、また、耐糖能やインスリン感受性も改善した。一方、血管内皮機能では有意な改善はなかった。

以上より、両薬剤の併用は、糖尿病性心血管・腎合併症の抑制の増強、さらにインスリン感受性や耐糖能の改善の増強がみられ、その機序に酸化ストレス抑制の増強が関与していた。一方、血管内皮機能の改善増強は酸化ストレスよりも eNOS リン酸化の亢進が関与していることが示された。

審査の過程において、血糖・血圧低下の影響、eNOS リン酸化亢進の機序、Mn-SOD の関与、血中インスリン濃度、ピオグリタゾンで体重が増えた理由、投与量を増やした場合の結果の予想、NADPH oxidase 改善のメカニズム、SOD 改善のメカニズム、膵臓の炎症、薬剤投与量を決めた理由、同薬剤でのヒトとマウスにおける体内血中濃度の比較、同薬剤を使用した臨床試験などについて質問が出され、申請者からは満足すべき解答と考察がなされた。

本論文は、糖尿病における心血管・腎合併症ならびにインスリン抵抗性に対する治療戦略としてチアゾリジン系薬剤と ARB の併用が有用である可能性を示し、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 腎臓内科学担当教授

福田 仁也

審査結果

学位申請者: 福田 仁也

専攻分野: 生体機能薬理学

学位論文名: 肥満、2型糖尿病の心血管・腎合併症とインスリン抵抗性に対する PPAR γ アゴニストと
アンジオテンシン II 受容体拮抗薬の併用療法の有用性

(Efficacy of Combination Therapy of Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma
Agonist and Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Against Cardiovascular
and Renal Complication in Obesity and Type 2 Diabetes)

指導: 光山 勝慶 教授

判定結果:

可

不可

不可の場合: 本学位論文での再審査

可

不可

平成22年 2月 8日

審査委員長 腎臓内科学担当教授

富田 公夫

審査委員 代謝内科学担当教授

荒木 栄一

審査委員 分子生理学担当教授

富澤 一仁

審査委員 病態生化学担当教授

山崎 和也