

京都大学	博士 (医学)	氏名	西尾 治 臣
論文題目	Sacubitril/valsartan ameliorates renal tubulointerstitial injury through increasing renal plasma flow in a mouse model of type 2 diabetes with aldosterone excess (サクビトリル/バルサルタンのアルドステロン過剰を伴う2型糖尿病モデルマウスにおける腎血漿流量増加を介した腎尿細管間質障害改善効果に関する研究)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>近年、糖尿病性腎症の増悪因子としてアルドステロン・ミネラルコルチコイド受容体シグナルが注目されている。ナトリウム利尿ペプチド(NPs)-グアニル酸シクラーゼ A 受容体(GC-A)シグナルはアルドステロンによる腎障害に拮抗的に作用し腎保護効果を示すことが報告されている。Sacubitril/valsartan(SAC/VAL)は、ネプリライシンを阻害することでNPs/GC-Aシグナルを賦活化し心血管をはじめとする臓器保護効果を示す薬剤である。本研究では、糖尿病性腎臓病モデルに対するSAC/VALの腎保護効果を明らかにすることを目的とした。8週齢のオスの <i>db/db</i> マウスを Control(vehicle 投与)群、ALDO(aldosterone 投与)群、VAL+ALDO(Valsartan 30 mg/kg/day + aldosterone 投与)群、SAC/VAL(Sacubitril/valsartan 30 mg/kg/day + aldosterone 投与)群の4群に割当て、浸透圧ミニポンプを腹腔内に留置しアルドステロンまたは vehicle(2% エタノール)の持続投与を開始し、その後高塩食負荷および自由飲水投薬を4週間実施した。12週齢の時点でマウスを屠殺し評価を行った。Control群と比較しALDO群では平均血圧の上昇を認め、ALDO群、VAL+ALDO群、SAC/VAL+ALDO群の3群間で差は見られなかった。血漿中の心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)ならびにクレアチニンクリアランスはSAC/VAL+ALDO群で他群と比較し増加した。尿中アルブミン・クレアチニン比はSAC/VAL+ALDO群、VAL+ALDO群で改善する傾向を認めた。尿細管間質の Sirius red 染色では、SAC/VAL+ALDO群でALDO群、VAL+ALDO群に対して線維化領域の減少を認めた。また尿細管間質のNGAL陽性領域はALDO群およびVAL+ALDO群で増加していたが、SAC/VAL投与群では減少していた。これらの結果からSAC/VALが尿細管間質障害を改善させることが示唆された。腎組織の遺伝子発現の評価ではSAC/VAL+ALDO投与群でALDO群と比較し <i>Tgfb1</i>, <i>Il1b</i>, <i>Ccl2</i>, <i>Lcn2</i> が有意に抑制され、SAC/VALが炎症・線維化ならびに尿細管間質障害に関連する遺伝子発現を抑制する可能性が示唆された。</p> <p>続いて、SAC/VALの腎血行動態への影響を評価するため、<i>db/db</i> マウスを先の実験と同様に4群に割当て、負荷の前後にFITC標識イヌリンおよびパラアミノ馬尿酸を混合した溶液を尾静脈より単回注射し、その後尾静脈より採血を行い、FITC標識イヌリンならびにパラアミノ馬尿酸の血中濃度をそれぞれ蛍光強度測定ならびにカロリメトリック法で測定し、2コンパートメントモデルを用いた非線形回帰分析を行うことでそれぞれクリアランスから糸球体濾過量(GFR)、腎血漿流量(RPF)を算出した。腎血行動態評価では、SAC/VAL+ALDO群でALDO群と比較しGFRの増加を認め、同様にSAC/VAL+ALDO群でALDO群、VAL+ALDO群と比較しRPFの増加を認めた。SAC/VALはRPFを増加させ、それによりGFRを増加させることが示唆された。また、ALDO投与を実施したマウスにおいてGFR、RPFと尿細管間質線維化領域の間に負の相関関係を認めた。以上より、Sacubitril/valsartan投与による腎血漿流量増加効果が、尿細管間質線維化改善に寄与している可能性が示唆された。</p>			

<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>Sacubitril/valsartan(SAC/VAL)は、ネプリライシンを阻害することでNPs/GC-Aシグナルを賦活化し臓器保護効果を示す薬剤である。本研究では、糖尿病性腎臓病に対するSAC/VALの腎保護効果を明らかにすべく、8週齢の <i>db/db</i> マウスを Control{アルドステロン(-)・薬剤投与(-)}群、ALDO群、ALDO+Valsartan(VAL)群、ALDO+SAC/VAL群の4群に割り当て、高塩食・アルドステロン負荷および薬剤投与を4週間実施し評価した。血漿中の心房性ナトリウム利尿ペプチドならびにクレアチニンクリアランスはSAC/VAL投与により増加した。尿細管間質の Sirius red 染色では、SAC/VAL+ALDO群でALDO群、VAL+ALDO群に対して線維化領域の減少を認めた。SAC/VALの腎血行動態への影響を評価したところ、SAC/VAL+ALDO群でALDO群と比較し糸球体濾過量(GFR)の増加を認め、同様にSAC/VAL+ALDO群でALDO群、VAL+ALDO群と比較し腎血漿流量(RPF)の増加を認めた。また、ALDO投与を実施したマウスにおいてGFR、RPFと尿細管間質線維化領域の間に負の相関関係を認めた。以上より、Sacubitril/valsartan投与による腎血漿流量増加効果が、尿細管間質線維化改善に寄与している可能性が示唆された。</p> <p>以上の研究は糖尿病性腎臓病における Sacubitril/valsartan の腎保護効果の解明に貢献し腎臓病学発展に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和5年11月28日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>
<p>要旨公開可能日： 年 月 日以降</p>