

氏名（本籍） ^{こんどう}近藤 ^{めぐみ}恵 （兵庫県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 706 号

学位授与日付 令和4年3月10日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin reduces urinary albumin excretion through the protection of glomerular endothelial function

審査委員 教授 種本 和雄 教授 紅林 淳一 教授 椎野 泰和

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

糖尿病治療薬であるリナグリプチン（dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)阻害剤）はタンパク尿を減少させ、糖尿病性腎臓病の進展を抑制することが分かっているが、その機序を明らかにするために研究を行った。対照群マウスとインスリン分泌不全型糖尿病モデルマウス（Akita マウス）に対してリナグリプチンを8週間投与して尿中アルブミン排泄量、尿中 8-OHdG を測定した。リナグリプチン投与の有無で血糖値と HbA1c 値は変わらなかったが、Akita マウスにおいて尿中アルブミン排泄量と尿中 8-OHdG がリナグリプチン投与によって有意に増加が抑制された。Akita マウスで、トマトレクチン染色により複合糖質層 glycocalyx の発現を評価したところ、glycocalyx が減少し、二光子レーザー顕微鏡を用い評価した高分子物質の糸球体透過性は増加していたが、リナグリプチンはこれらの変化を何れも軽減した。高糖濃度刺激によって、ヒト糸球体内皮細胞（hGEC）の AMPK 活性と GTPCH1 の蛋白レベルは低下し、ROS 産生は亢進していた。また GLP-1 添加によって AMPK 活性と GTPCH1 は維持された。これらの結果から、内皮機能障害を軽減することで、リナグリプチンが糖尿病性腎臓病におけるアルブミン尿を抑制するメカニズムを解明したとし、DPP4 阻害による GLP-1 レベルの維持が、内皮機能障害、酸化ストレス軽減に重要であると結論付けている。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

審査会ではスライドを用いて、研究内容と結果について丁寧な説明がなされた。様々な糖尿病実験モデルの中で I 型糖尿病モデルである Akita マウスを選択した理由についての質問に対しては、同じ研究グループの別の実験で II 型糖尿病モデルを用い DPP-4 阻害薬で同様にアルブミン尿の改善結果が得られているが I 型/II 型のモデル間で DPP-4 阻害薬の作用機構に差異があることは否めないと回答された。リナグリプチン投与で Akita マウスモデルにおいて血糖・HbA1c レベルが低下しなかった理由については、膵β細胞のアポトーシスが起きているモデルであり、ベースのインスリン分泌が不十分で血糖・HbA1c レベルの低下が起こらなかったと解釈していると説明された。また糸球体ろ過能の *in vivo* イメージングの定量化についての質問に対しては、技術的に困難であるが、試みしてみる価値はあると答えられた。GLP-1 のマウス血中濃度の測定については、今回は試みしていないが、測定は可能であるとされた。DPP-4 阻害薬の非糖尿病性のアルブミン尿に対する治療効果については、アルブミン尿をきたす病態には様々なものがあり、必ずしも有効とは限らないと答えられた。DPP-4 阻害薬が GLP-1 を介して腎保護作用を持つと仮定した場合、リナグリプチン以外の DPP-4 阻害薬も同様に腎保護作用を持つ可能性があるかという質問に対し、その他の DPP-4 阻害薬の腎保護作用の可能性を述べられた。同様に BH4 の補充も腎保護作用を示す可能性があるか質問したところ、教室における先行研究を示し、BH4 自体も腎保護作用を示す可能性があるとして適切に回答された。

以上の結果を総合的に判断し、学位授与に相応しい学識と見識を持ち、今後の研究活動に大いに期待が持てることから、学位審査を合格と判定した。