

氏名	中務 智文		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 10679 号		
学位授与年月	令和 5 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors Improve Renal Congestion and Left Ventricular Fibrosis in Rats with Hypertensive Heart Failure（高血圧性心不全モデルラットにおける、SGLT2 阻害薬による腎うっ血と左室線維化の改善）		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	高田 英俊
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	臼井 丈一
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	関谷 元博
副査	筑波大学講師	博士（医学）	三好 浩稔

論文の内容の要旨

中務智文氏の博士学位論文は、Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害薬が心不全状態において腎うっ血を改善させ、心保護作用があることを、高血圧心不全モデルラットを用いて明らかにしたものである。その要旨は以下のとおりである。

（背景）著者は、腎機能の低下が心不全の最も強力な予後規定因子であり、心不全による血液供給の障害に加えて、中心静脈圧（CVP）の持続的な上昇およびそれに付随する腎髄質間質圧（RMP）の上昇や腎間質微小循環の増悪が、心不全病態の悪化に関与していることを説明している。著者は、間質水分を多く減少させる SGLT2 阻害薬に注目し、SGLT2 阻害薬の心保護作用機序に腎うっ血改善作用が関連している可能性を挙げている。

（目的）著者は、うっ血性心不全により生じた中心静脈圧上昇に起因する腎間質圧上昇、腎微小循環障害が、SGLT2 阻害薬によって改善するか、またそれによって心臓保護作用をもたらすのか、という点を研究の目的として記載している。

（実験方法）著者は、食塩感受性高血圧モデルラットである Dahl salt sensitive (DSS) ラットに 6 週齢時から高塩分食を投与し、高血圧性心不全を誘発し、血清アルブミンやサイトカイン濃度、尿中アルブミンや電解質量、血圧を測定し、心エコーによる心機能検査、カテ先マノメータによる CVP や RMP 値の測定、腎造影剤超音波法を用いた造影剤投与後の time to peak intensity (TTP) 値（腎微小循環評価）の測定、病理学的解析、遺伝子発現解析などを行い、ループ利尿薬と比較しながら SGLT2 阻害薬の効果を詳細に検討している。

（結果）著者は、高塩分食を投与したラットでは、コントロールである低食塩食投与ラットと比較して、18 週齢時点で左室重量が増加し、収縮期血圧および拡張期血圧が上昇し、さらに心エコー検査で、15

週齢時点で左室駆出率が低下することを示している。左室容量は、高塩分食ラットで増大していたが、他方、SGLT2 阻害薬を投与した高塩分食ラットでは左室容量の増大は見られず、CVP や RMP の上昇が抑制され、腎造影超音波法による腎髄質 time to peak intensity 値の上昇が抑制されるという結果を得ている。病理学的解析では、尿細管円柱形性および腎傍髄質皮質の巣状分節性糸球体硬化は SGLT2 阻害薬投与によって改善し、左室の線維化が抑制され、心筋断面積や心筋幅の増大が抑制されることを明らかにしている。これらの効果はループ利尿薬ではみられていない。SGLT2 阻害薬投与によって左室線維化や左室機能不全に関連する *ALAS2*, *NCOA4*, *CILP*, *LTBP2*, *Comp*, *GPNMB*, *NCAM1* 遺伝子の発現が抑制され、*NPPA* や *NPPB* の発現も低下していることを確認している。

(考察) SGLT2 阻害薬は近位尿細管細胞においてグルコースとナトリウムの再吸収を阻害し、浸透圧利尿効果とナトリウム利尿効果を発揮すると報告されており、著者は、このことが細胞外液の浮腫を改善させる理由であろうと述べている。また、腎の直血管は間質圧の影響を受けやすく、腎髄質微小血管灌流の低下はナトリウム再吸収の増加を引き起こしやすいことから、心不全における SGLT2 阻害薬投与は腎髄質内圧を軽減し、尿細管内の尿量を改善させ、腎保護に寄与するであろうと述べている。本研究の限界として著者は、まず SGLT2 阻害薬の効果として、クレアチニンやクレアチニンクリアランスなどの臨床に直接関連するデータに明確な差を示せなかったことを挙げている。ループ利尿薬では長期的にナトリウム利尿を維持することはできなかったが、SGLT2 阻害薬は長期的な効果が期待できるのではないかとその利点を述べている。2 点目として DSS ラットを用いたことから、高血圧による腎硬化が腎うっ血に関与した可能性を挙げている。この点について著者は、SGLT2 阻害薬投与によって血圧の低下は見られなかったことから、腎うっ血の改善に血圧が影響した可能性は低いのではないかと述べている。また、遺伝子発現の変化が SGLT2 阻害薬による腎うっ血改善と直接関連しているのかどうかを解明できていない点、腎間質浮腫の定量的評価ができていない点、SGLT2 阻害薬の投与量による効果の違いを検討していない点を本研究の限界として挙げている。

(結論) 著者は、この研究は SGLT2 阻害薬が腎髄質灌流と左室リモデリングを改善させることを示した最初の報告であると述べている。

審査の結果の要旨

(批評)

中務智文 氏の研究は、SGLT2 阻害薬が心不全状態において腎髄質間質圧を低下させる効果があることを、高血圧心不全モデルラットを用いて、形態学的解析、機能解析、病理学的解析、遺伝学的解析など多角的な面から明らかにしたものである。この腎髄質間質圧を低下させる作用はループ利尿薬にはなく、SGLT2 阻害薬の特徴であると言える。本研究における SGLT2 阻害薬の心保護作用の機序の解明は医学上重要な知見である。以上の点から、中務智文 氏の本研究論文は医学的価値の高いものであると言える。

令和 5 年 1 月 10 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。