

氏名	米田 光
学位の種類	博 士 (生物工学)
学位記番号	博 乙 第 2750 号
学位授与年月日	平成 27年 4月 30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	生命環境科学研究科

学位論文題目

The Renoprotective Effects of an Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Imidapril

(アンジオテンシン変換酵素阻害薬, イミダプリルの腎保護作用)

主査	筑波大学教授	農学博士	深水 昭吉
副査	筑波大学教授	博士 (農学)	谷本 啓司
副査	筑波大学教授	農学博士	小林 達彦
副査	筑波大学講師	博士 (農学)	石田 純治

論 文 の 要 旨

レニン-アンジオテンシン (RA) 系に関する様々な研究の成果として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) を皮切りにアンジオテンシン 1 型受容体拮抗薬、レニン阻害薬といった薬剤が創製され臨床応用されている。それらの臨床応用の結果、RA 系の抑制は様々な臓器障害に対して保護的に作用することが解ってきた。著者は、本邦で唯一「1 型糖尿病に伴う糖尿病性腎症」の適応をもつ ACE-I であるイミダプリルの腎保護作用について、さまざまな腎障害モデルを用いて検討し、腎保護作用をもたらす要因について考察を行った。

実験 1 では、ストレプトゾトシン誘発の 1 型糖尿病モデルマウスを用いた検討を行った。この実験では ACE-I のイミダプリルとカプトプリルのアルブミン尿抑制作用が観察された。その際に、全身血圧の低下作用と腎 ACE 活性の抑制作用が認められたが、その作用強度は薬物ごとに異なり、全身血圧低下作用はイミダプリル<カプトプリル、腎 ACE 活性抑制作用はイミダプリル>カプトプリルであった。本結果から、1 型糖尿病モデルマウスにおけるイミダプリルの腎保護作用には、腎局所の ACE 阻害作用が大きく寄与していることが明らかになった。

実験 2 では、2 型糖尿病を自然発症する db/db マウスを用いた検討を行った。この実験では、イミダプリルがアルブミン尿の改善傾向を持つことが示された。その際に、糖尿病状態で見られるクレアチニンクリアランスの増大で示される過剰ろ過を抑制した。また、糖尿病の進行に伴って、糸球体内皮細胞、上皮細胞の表面糖タンパクや糸球体基底膜の構成成分として存在し、チャージバリアを形成しているヘパラン硫酸プロ

テオグリカンの糖鎖であるヘパラン硫酸の尿中排泄が低下することを見出した。イミダプリルは、その低下を抑制した。本結果は、db/db マウスにおけるイミダプリルの腎保護作用が、糸球体過剰ろ過の改善とともに、ろ過面に存在するヘパラン硫酸プロテオグリカンのヘパラン硫酸糖鎖を保護することによりもたらされていることが示唆された。

実験 3 では、非糖尿病性のネフローシスを呈する Dahl/S ラットを用いた検討を行った。十分な降圧作用を示した Ca 拮抗薬では腎保護作用が見られず、イミダプリルのような RA 系抑制作用が腎保護作用には必須であることが示された。成熟した Dahl/S ラットにおいては podocytes の変化を伴う糸球体病変が認められ、イミダプリルは糸球体病変の出現頻度を低下させた。イミダプリルが腎局所の ACE を阻害した結果、糸球体構成細胞に対する直接的な障害を軽減することを示唆するものと考えられた。

以上の結果から、イミダプリルは背景の異なる様々な腎障害に対して、保護的な作用を示すことが明らかとなった。その腎保護作用には腎局所の ACE 阻害が重要であり、腎構成細胞や細胞外基質に対する直接的な保護作用を有する可能性を見出した。

審 査 の 要 旨

著者も述べている通り、RA 系阻害薬はその臓器保護作用を持つために、さまざまな疾患治療ガイドラインで使用が推奨されている。こうした臨床上的有用性が示されながらも、臓器保護作用の詳細なメカニズムは必ずしも明らかではなかった。イミダプリルの腎保護作用に焦点を当てた本研究では、さまざまな背景疾患に付随する腎障害に対して広く腎保護作用を示すことが明らかとなった。この事実は、RA 系が腎障害の共通経路に位置し、腎の病態生理を考える上で非常に重要な意味を持っていることを示すものである。

さらに本研究では、イミダプリルの腎保護作用において腎局所における ACE 阻害作用が重要であることを明らかにした。腎障害時には腎局所の RA 系が糸球体ろ過面のチャージバリア構成成分であるヘパラン硫酸糖鎖の減少や、糸球体上皮細胞の変化を引き起こしていることが示唆され、イミダプリルがこれらの構造的な糸球体障害変化を抑制することが示された。このような腎局所での変化が上述の腎障害の共通経路の一部を構成していると考えられ、腎の病態生理を理解する上で重要な情報を提供していると考えられる。

以上のように、著者は臨床において広く用いられている古典的薬剤であるイミダプリルの腎保護作用の一端を、種々のモデル動物を用いて解明し、臨床上的有用性を明確に裏付けている。

平成 27 年 3 月 5 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員の出席のもとに論文の審査及び学力の確認を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるのに十分な資格を有する者として認める。