

外山 研介 氏の学位論文審査の要旨

論文題目：テルミサルタンのもつ選択的 peroxisome proliferator-activated receptor- γ 作用の 2 型糖尿病マウスにおける血管障害への有効性

(Beneficial effect of selective peroxisome proliferator-activated receptor- γ activity of Telmisartan on vascular injury in type 2 diabetic mice)

レニン・アンジオテンシン(RAS)系は高血圧性の臓器障害に加え、肥満やインスリン抵抗性による臓器障害の進展に深く寄与しており、RAS系阻害剤は2型糖尿病を合併した高血圧治療における第一選択薬である。一方、核内受容体である peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR γ) は、グルコース・脂質代謝で機能する転写因子であり、PPAR γ アゴニストであるチアゾリジン系誘導体は、糖尿病患者におけるインスリン抵抗性の改善効果に加え、大血管疾患の既往を有する2型糖尿病患者の心血管イベントの再発を有意に抑制する2次予防効果が前向き大規模臨床研究で明らかにされている。本研究は、AT1受容体拮抗作用に加え PPAR γ 活性化作用を有するテルミサルタンの2型糖尿病モデルマウスにおける心血管障害に対しての効果を検討したものである。

db/db 2型糖尿病モデルマウス(db/dbマウス)は、糖尿病を示さない対象コントロールdb/mマウスに比して、内皮依存性血管弛緩反応の障害、冠動脈壁肥厚、冠動脈周囲のマクロファージ浸潤・線維化が著明であり、db/dbマウスにおいて大血管障害が生じていることを確認した。次に、db/dbマウスを、(1) Vehicle群、(2)テルミサルタン単独投与群、(3)テルミサルタン+ GW9662 (PPAR γ antagonist)併用投与群、(4)GW9662単独投与群、(5)ロサルタン単独投与群に分け、各薬剤を8週間投与し、内皮依存性血管弛緩反応、冠動脈壁肥厚、冠動脈周囲のマクロファージ浸潤・線維化を指標に血管障害の程度を比較検討した。テルミサルタン投与群のdb/dbマウスでは、血管障害の程度は減弱しており、AT1受容体拮抗作用のみを有するロサルタン投与群のdb/dbマウスより顕著であった。db/mマウスに比してdb/dbマウスの血管組織では、eNOSリン酸化の低下、I κ B α リン酸化の亢進、TNF α 発現の増加が認められた。テルミサルタン投与群の血管組織では、これらは全て有意に抑制されていたが、ロサルタン投与群では抑制は認められなかった。さらに、上記のテルミサルタンによる効果は、GW9662の同時投与により全て消失・減弱した。以上より、2型糖尿病モデルマウスへのテルミサルタン投与は、血管内皮機能障害、冠動脈リモデリング、炎症を改善すること、その機構としてテルミサルタンが有するPPAR γ アゴニスト作用によるNF κ B活性化およびTNF α 発現の抑制、eNOS活性化の関与が重要であることが示唆された。

審査の過程において、テルミサルタンを投与された2型糖尿病モデルマウスの血管組織以外(膵 β 細胞、脂肪細胞)の変化、臨床における膀胱がんや骨折リスク増加の可能性、テルミサルタンの有する PPAR γ アゴニスト作用と臨床で使用されている PPAR γ アゴニスト薬との活性の差、テルミサルタンによる血管における PPAR γ 蛋白レベルの発現増加の機構、テルミサルタンの有する PPAR γ アゴニスト作用とエピゲノム変化との連関等について多くの質問がなされたが、申請者からは適切な回答と考察がなされた。

本論文は、糖尿病病態で認められる心血管障害進展に対して、AT1受容体拮抗作用とPPAR γ 活性化作用を併せもつテルミサルタンが有用である可能性を示したものであり、学位の授与に値するものと評価した。

審査委員長 分子遺伝学担当教授

尾池 雄一