論文題目
肥満、2型糖尿病の心血管・腎合併症とインスリン抵抗性に対する
PPARγアゴニストとアンゴテンシンⅡアレルギー拮抗薬の併用療法の有用性
(Efficacy of Combination Therapy of Peroxisome Proliferator-activated Receptor-γ Agonist
and Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Against Cardiovascular and Renal Complication
in Obesity and Type 2 Diabetes)

本研究は肥満・2型糖尿病マウス（db/dbマウス）におけるチアゾリジン系薬剤とアンゴテンシン
受容体拮抗薬（ARB）の併用療法の意義について検討したものである。
[結果]db/dbマウスを、ピーチ群、ピオグリタゾン（10 mg/kg/day）群、カンデサルタン（1
mg/kg/day）群、ピオグリタゾン（10 mg/kg/day）とカンデサルタン（1 mg/kg/day）の併用群に分け、5
週間投与後の効果について比較検討した。db/dbマウスにおける耐糖能の改善効果は、ピオグリタゾン
がカンデサルタンよりも有意に強かったが、心臓の炎症や線維化、系球体の炎症および硬化的
抑制に関しては、カンデサルタンはピオグリタゾンと同等の効果があった。一方、併用群は心臓の
炎症や線維化、系球体の炎症や硬化的抑制投与よりも有意に抑制した。さらに、併用投与群で組織内
スーパーオキシドを併用投与が単剤投与よりも有意に減少し、その機序は併用投与によるNADPH
oxidaseの減少やSODの増加が関与していた。血管内皮機能障害についても併用群が単剤投与群より
よりも有意に改善したが、その機序は併用投与によるendothelial nitric oxide synthase（eNOS）
のリン酸化亢進が関与していた。さらに、併用群ではピオグリタゾンによる耐糖能やインスリン感
受性の改善効果の増強、脂肪でのインスリン含量保持作用の増強がみられた。また、腎臓の酸化ス
トレスの減少効果もさらに強化されていた。[結果]db/dbマウスにsuperoxide dismutase（SOD）
様物質であるテンポールを5週間投与し、酸化ストレスの関与について検討した。テンポール投与
で組織酸化ストレスを正常化させると心臓・腎系球体の障害が抑制され、また、耐糖能やイン
スリン感受性も改善した。一方、血管内皮機能では有意な改善はなかった。

以上より、両薬剤の併用は、糖尿病性心血管・腎合併症の抑制の増強、さらにインスリン感受性
や耐糖能の改善の増強がみられ、その機序に酸化ストレス抑制の増強が関与していた。一方、血管
内皮機能の改善増強は酸化ストレスよりもeNOSリン酸化の亢進が関与していることが示された。

審査の過程において、血糖・血圧低下の影響、eNOSリン酸化亢進の機序、Mn-SODの関与、血中
インスリン濃度、ピオグリタゾンで体重が増えた理由、投与量を増やした場合の結果の予想、NADPH
oxidase改善のメカニズム、SOD改善のメカニズム、腎臓の炎症、薬剤投与量を決めた理由、同薬
剤でのヒトとマウスにおける体内血中濃度の比較、同薬剤を使用した臨床試験などについて質問が
出され、申請者からは満足すべき解答と考察がなされた。

本論文は、糖尿病における心血管・腎合併症ならびにインスリン抵抗性に対する治療戦略として
チアゾリジン系薬剤とARBの併用が有用である可能性を示し、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 腎臓内科医教授 田村
審査結果

学位申請者：福田 仁也

専攻分野：生体機能薬理学

学位論文名：肥満、2型糖尿病の心血管・腎合併症とインスリン抵抗性に対するPPARγアゴニストとアンギオテンシンII受容体拮抗薬の併用療法の有用性
（Efficacy of Combination Therapy of Peroxisome Proliferator-activated Receptor-gamma Agonist and Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker Against Cardiovascular and Renal Complication in Obesity and Type 2 Diabetes）

指導：光山 勝慶 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文での再審査

可

不可

平成22年 2月 8日

審査委員長 腎臓内科学担当教授 篠田 公夫

審査委員 代謝内科学担当教授 黒木 薫一

審査委員 分子生理学担当教授 霧津一仁

審査委員 病態生化学担当教授 山崎 和也