

氏名	寺見直人
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5106 号
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Long-Term Treatment with the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, Dapagliflozin, Ameliorates Glucose Homeostasis and Diabetic Nephropathy in db/db Mice (SGLT2阻害薬ダパグリフロジン長期投与による db/dbマウスの糖代謝および糖尿病性腎症の改善効果)
--------	--

論文審査委員	教授 大塚文男 教授 西堀正洋 准教授 中村一文
--------	--------------------------

学位論文内容の要旨

Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は糖排泄型の糖尿病治療薬として報告されている。しかし、糖尿病性腎症における SGLT2 阻害剤の効果はまだ明らかにされていない。また、SGLT2 阻害薬の抗炎症作用、抗酸化ストレス作用に関する報告はまだない。本研究では 2 型糖尿病モデルマウスと培養腎近位尿細管上皮細胞を用いて SGLT2 阻害薬(ダパグリフロジン)の作用を検討した。ダパグリフロジン投与により血圧、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランスは影響を受けなかったが、高血糖、膵β細胞傷害、糸球体メサンギウム拡大、間質性線維化、尿中アルブミン増加は用量依存的に抑制された。また、腎糸球体および間質へのマクロファージ浸潤を減少させ、腎臓における炎症と酸化ストレスを著しく減少させた。さらに、細胞実験ではダパグリフロジン添加により炎症性サイトカインと酸化ストレスの遺伝子発現を抑制した。これらの結果より、ダパグリフロジンが高血糖、炎症、酸化ストレスを改善することによって糖代謝および糖尿病性腎症を改善することが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、新たな糖尿病治療薬 Sodium glucose co-transporter (SGLT)2 阻害薬の糖尿病性腎症に対する作用について検討したものである。本研究では、2 型糖尿病モデルマウスと腎近位尿細管上皮細胞を用いて SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジンの作用を検討した。ダパグリフロジンにより血圧・血清クレアチニン・クレアチニンクリアランスは変動しなかったが、高血糖・膵β細胞傷害・糸球体メサンギウム拡大・間質線維化・尿中アルブミン増加が抑制された。また、腎糸球体・間質へのマクロファージ浸潤を減少し、腎臓における炎症ストレスを減少した。培養細胞では、ダパグリフロジンは炎症性サイトカインと酸化ストレスの遺伝子発現を抑制した。本研究より、SGLT2 阻害薬は高血糖・炎症・酸化ストレスを改善し、糖代謝および糖尿病性腎症を改善する新たな知見が示された。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。