

学位論文の内容の要旨

専攻	医学専攻	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	16D734	氏名	山崎大輔
論文題目	Failure to confirm a sodium—glucose cotransporter 2 inhibitor-induced hematopoietic effect in non-diabetic rats with renal anemia		
(論文要旨)			
<p>【目的】 2型糖尿病患者における臨床研究において、sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2)阻害薬の投与がヘマトクリット (Ht)やヘモグロビン (Hb)を上昇させることから、この造血作用がエリスロポエチン (EPO)の上昇と関連する可能性が示唆されているが、メカニズムは明らかではない。今回、我々はアデニン投与によって腎性貧血を起こした非糖尿病モデルラットを用い、SGLT2阻害薬のHt, Hb, EPO, 腎機能に対する影響について検討した。またhuman induced pluripotent stem cell (hiPSC)由来のEPO産生細胞を用いて、SGLT2阻害薬が直接的にEPO産生を増加させるかについて検討した。</p> <p>【材料と方法】 6週齢Wistarラットに、アデニン 600 mg/kg/dayを10日間経口投与した後、ビークル投与群に対して5% carboxymethyl cellulose (CMC, n=5)を、SGLT2阻害薬投与群に対してluseogliflozin 10 mg/kg/day (n=6)を連日投与し、治療開始後 0, 2, 6週における血中尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cre)に加え、Ht, Hb, EPOの測定を行った。また、治療開始後6週の時点でAzan染色を行い、腎組織の線維化に対する評価を行った。同様に、6週齢 Wistar Kyotoラットにアデニン 200 mg/kg/dayを10日間投与したモデルを用いて、同じプロトコールの検討を行った。また hiPSC 由来 EPO 産生細胞を作成し、ビークルとして 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin (n=5), SGLT2阻害薬としてluseogliflozin (100nM, n=4; 500nM, n=4), hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase (HIF-PH)阻害薬としてFG-4592 (50μM, n=3)を投与し、40時間後に培地中のEPO濃度を測定した。</p> <p>【結果】 アデニン 600 mg/kg/day投与による腎性貧血モデルでは、ビークル投与群と比較して、SGLT2阻害薬投与群でHt, Hb, 血中EPOに有意な差は認められなかった。腎機能についても、SGLT2阻害薬投与群で血中BUN, Creに有意な差は認められなかった。また半定量法により尿細管間質の線維化面積 (Azan陽性部位)を比較したが、SGLT2阻害薬投与群で有意な</p>			

減少は認められなかった。アデニン 200 mg/kg/day投与による腎性貧血モデルでも、SGLT2阻害薬投与群でHt, Hb, 血中EPO, BUN, Creに有意な差は認めなかった。さらに、hiPSC由来EPO産生細胞を使用した実験においても、ビークル投与群と比較して、SGLT2阻害薬投与群でEPO産生量は増加しなかった。

【考察】

臨床研究によって、SGLT2阻害薬が2型糖尿病患者のHtやHbを上昇させることが示されている。また、一過性ではあるが、SGLT2阻害薬がEPOを増加させる報告もあり、SGLT2阻害薬がEPO産生を介して造血作用を示す仮説が提唱されている。以前の研究から、血中のグルコース濃度が腎臓のEPO産生に影響を与えることが知られており、血中グルコース濃度の影響を除外するため、本研究ではアデニン投与による非糖尿病腎性貧血モデルを使用した。しかし、アデニン投与腎性貧血ラットに対してSGLT2阻害薬を投与しても、上記投与期間において、明らかなHt, Hb, EPOの上昇は認められず、今回の結果は、上記の仮説を支持するものではなかった。2型糖尿病患者においてSGLT2阻害薬の造血作用を示した報告は存在するが、非糖尿病患者において同様の結果を示した研究結果はない。また、げっ歯類を用いた動物実験でSGLT2阻害薬がHtやHbを増加させた報告はなく、糖尿病の有無やspeciesの差がSGLT2阻害薬の造血作用に影響を与えている可能性は否定できない。現在、非糖尿病慢性腎臓病 (CKD) 患者を含んだSGLT2阻害薬の臨床試験が複数進行中であり、その結果が待たれると共に、腎性貧血を合併した糖尿病性腎症モデルの確立が望まれる。本研究では、hiPSC由来EPO産生細胞に対してSGLT2阻害薬を投与してもEPO産生は増加しなかったことから、SGLT2阻害薬はEPO産生細胞を介して直接的にEPO産生を促進する作用はないと考えられる。しかし、今回作製したEPO産生細胞は肝臓系統から分化させたものであり、今後、腎臓系統から分化したEPO産生細胞に対する効果を検討する必要がある。

【結論】

アデニン投与腎性貧血ラットに対してSGLT2阻害薬を投与しても、EPO産生を含む造血作用は認められなかった。非糖尿病CKDを含むSGLT2阻害薬の臨床試験の結果が、SGLT2阻害薬による造血作用のメカニズムを明らかにする可能性がある。

掲 載 誌 名	Journal of Diabetes Investigation		
(公表予定) 掲 載 年 月	2019年12月27日	出版社 (等) 名	Wiley-Blackwell
Peer Review	有		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。