

学位論文審査の結果の要旨

令和 2年 5月 23日

審査委員	主査	村尾 孝児 印		
	副主査	中村 隆晃 (印)		
	副主査	白神 豪太郎 (印)		
願出者	専攻	医学	部門	
	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			
学位論文の審査結果	合格	不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	
<p>[要 旨]</p> <p>本研究に関する学位論文審査委員会は2020年5月19日に行われた。2型糖尿病患者における臨床研究の結果から、sodium-glucose cotransporter2 (SGLT2)阻害薬は、ヘマトクリット (Ht)、ヘモグロビン (Hb)、血中エリスロポエチン (EPO) 濃度を上昇させる可能性が示唆されている。しかし、SGLT2阻害薬が直接的にEPO産生を促進し、造血作用を示すかは明らかではない。本研究は、以下の3つの仮説に従って行われた。SGLT2阻害薬は、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 腎機能を改善し、腎臓の尿細管間質が修復されることで、EPO産生を促進する 2. 血糖降下作用を示すことで、EPO産生を促進する 3. EPO産生細胞を直接的に刺激することで、EPO産生を促進する <p>上記仮説に基づき、本研究では血糖降下の影響を最小化し、SGLT2阻害薬であるルセオグリフロジンが腎機能を改善することで (実験1)、またはEPO産生細胞への直接的な刺激により (実験2)、EPO産生を促進するかを検討した。実験1では、非糖尿病で慢性腎臓病、腎性貧血を呈するアデニン誘導性腎性貧血ラットモデル (アデニン投与ラット) に対して、ルセオグリフロジンがHt、Hb、EPO、腎機能に与える影響について検討した。実験2では、human induced pluripotent stem cell (hiPSC) 由来EPO</p>				

産生細胞に対して、ルセオグリフロジンがEPO産生に与える影響について検討した。アデニン投与ラットでは、ビークル群とルセオグリフロジン群の間で、Ht、Hb、EPO、腎機能に有意な差は認めなかった。またhiPSC由来EPO産生細胞では、ビークル群と比較して、ルセオグリフロジンはEPO産生量を増加させなかった。結果から、rodentsでは、非糖尿病慢性腎臓病モデルに対して、SGLT2阻害薬が造血作用を示さない可能性、SGLT2阻害薬は直接的にEPO産生細胞を刺激しない可能性が示唆された。本研究では、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、SGLT2阻害薬の造血作用、EPO産生機序の解明において、意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。審査においては、

1. アデニン投与ラットモデルと糖尿病性腎臓病モデルの違い
2. 糖尿病患者で腎性貧血が生じるメカニズム
3. 腎内におけるEPO産生細胞の存在部位
4. アデニン投与ラットにおいて尿量が増加する理由
5. 血中EPO濃度がどのレベルまで低下すると腎性貧血が生じるのか
6. アデニン投与ラットにおける、長期的な血中EPO濃度の推移
7. アデニン投与ラットで生じる間質障害の範囲
8. 腎臓の間質がどの程度障害されるとEPO産生に影響を与えるのか
9. SGLT2阻害薬のEPO産生機序に細胞内情報伝達シグナルは関与しているか
10. アデニン投与ラットに対してEPOを投与すると、貧血、腎機能は改善するか
11. アデニン投与ラットで生じる腎性貧血は可逆的か
12. アデニン投与ラットにおける、SGLT2阻害薬が食事摂取量、血圧に与える影響
13. SGLT2阻害薬は糖尿病や腎臓病以外の疾患に対し、治療薬として応用できるか
14. hiPSC由来EPO産生細胞におけるSGLT2の発現量
15. 血糖値が血中EPO濃度に与える影響と推定されるメカニズム
16. SGLT2阻害薬のEPO受容体への作用

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲載誌名	Journal of Diabetes Investigation		
	第	巻, 第	号
(公表予定) 掲載年月	2019年12月27(インターネット公表)	出版社(等)名	Wiley-Blackwell

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。