

氏 名	平 田 邦 夫
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 0 4 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 1 年 9 月 9 日
学 位 論 文 題 目	Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model (Exendin-4 は食塩感受性モデルマウスにおいて抗高血圧作用を有する)
審 査 委 員	主 査 教 授 三 ッ 浪 健 一 副 査 教 授 遠 山 育 夫 副 査 教 授 佐 藤 浩

## 論文内容要旨

※整理番号	<b>609</b>	(ふりがな) 氏名	ひらた くに 平田 邦夫
学位論文題目	Exendin-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model (Exendin-4 は食塩感受性モデルマウスにおいて 抗高血圧作用を有する)		
<p><b>【目的】</b>                  消化管ホルモンのインクレチンで膵β細胞からインスリン分泌を促進させる glucagon like peptide (GLP)-1 analog である Exendin-4 (Ex-4) は新たな 2 型糖尿病治療薬として期待されている。Ex-4 はその血糖降下作用から糖尿病性腎症発症・進展への治療効果も期待される。更に、GLP-1 受容体 (GLP-1R) の発現は膵β細胞だけでなく、腎臓においても報告されているが、腎臓における GLP-1 シグナルの生理的機能は明らかにされていない。GLP-1 のセカンドメッセンジャーである cyclicAMP は腎ではナトリウム排泄に関与していることが報告されている。そこで、2 型糖尿病モデルマウスである db/db マウスに Ex-4 を投与し、腎臓における GLP-1 シグナルの生理的役割を腎ナトリウム代謝の面から検討した。</p> <p><b>【方法】</b>                  雄性 8 週齢の db/m および db/db マウスに対し、Ex-4 (Ex-4 群) あるいは vehicle (コントロール群) を腹腔内投与 (1 日 2 回) し、投与開始後から 6 週毎に血圧を測定した。食塩感受性は、生理食塩液 1.5 ml を腹腔内に投与しその後 6 時間の尿量および尿中ナトリウム排泄量を 2 時間毎に観察する急性実験と 14 日間 2%食塩水を与えた慢性実験で評価した。さらに、C57BLK/6J マウスにアンジオテンシン II 持続皮下注入による昇圧に対する Ex-4 投与の効果を検討するとともに、培養近位尿細管細胞を用いアンジオテンシン刺激による ERK のリン酸化に対する Ex-4 の作用をイムノブロット法にて検討した。腎内アンジオテンシン濃度は RIA 法で測定した。</p> <p><b>【結果】</b>                  まず、腎臓における GLP-1 受容体の発現を RT-PCR 法にて確認するとともに、Ex-4 投与にて尿中 cyclic AMP 排泄が増加することより Ex-4 が腎臓での直接作用を有することを確認した。12 週間の観察期間において、コントロール群では、db/db マウスにおいて、db/m マウスに比し、血圧が高値であったのに対し、Ex-4 群では db/db マウスおよび db/m マウスのいずれもコントロール群の db/m マウスと血圧は同等であった。生理食塩液腹腔内投与後の尿量および尿中ナトリウム排泄増加反応は、db/db マウスにおいて、db/m マウスに比し、抑制されていたが、Ex-4 群ではその抑制を認めなかった。また db/db マウスに対する慢性食塩</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。  
 2. ※印の欄には記入しないこと。

(続 紙)

水負荷による血圧上昇は Ex-4 にて抑制された。コントロール群に比し Ex-4 群間にて圧利尿曲線の傾きは大きく、Ex-4 にて血圧の食塩感受性が低下したことが確認された。さらに、db/db マウスでは、db/m マウスに比し、食塩感受性高血圧の一因となる腎内アンジオテンシン II 濃度が上昇していること、アンジオテンシン II 投与による血圧上昇反応は Ex-4 にて抑制されることを確認し、db/db マウスの血圧上昇にアンジオテンシン II を介した腎ナトリウム排泄障害が関与しており、Ex-4 はその障害を是正することが示唆された。培養近位尿細管細胞にアンジオテンシン II 共孵置すると ERK のリン酸化が促進されたが、Ex-4 は濃度依存的にそのリン酸化を抑制した。

#### 【考察】

糖尿病患者において、細小血管障害である腎症および網膜症のみでなく、冠血管障害や脳卒中などの大血管障害に関しても、厳格な血圧管理がその発症・進展を抑制することが知られている。しかし、一方で、糖尿病患者において高血圧症の合併頻度が高いこと、腎症を合併すると降圧が困難になることが知られており、臨床上的重要な課題である。血圧の食塩感受性は、糖尿病状態や腎障害によって亢進することが知られており、この食塩感受性の亢進は血圧管理の不良要因となる。また、動物実験によってアンジオテンシン II の持続投与は血圧の食塩感受性を亢進させることは確立している。今回の検討にて db/db マウスにおける腎内アンジオテンシン II 濃度が高値であったことは、糖尿病における血圧の塩分感受性亢進にアンジオテンシン II が重要な役割を果たしていることを示唆している。さらに、Ex-4 が糖尿病によって惹起された腎 Na 排泄障害を改善したことは、GLP-1 シグナルが降圧作用を介した合併症予防効果を有する可能性が考えられる。

【結論】 GLP-1 シグナルは、糖尿病患者において、血糖改善作用を有するのみではなく、腎臓で直接作用することにより、アンジオテンシン II に拮抗することによって、ナトリウム代謝の是正を介した降圧作用を有する可能性が示唆された。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	609	氏名	平田 邦夫
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) analog である Exendin-4 (Ex-4) が、腎臓でのナトリウム再吸収亢進を抑制し、食塩感受性高血圧の新しい治療薬となる可能性について検討するために、食塩感受性モデルマウスにおいて実験的検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ex-4 は食塩感受性を有する db/db マウスにおいて食塩感受性を改善した。</li> <li>2) 腎臓においても GLP-1 受容体が存在しており、Ex-4 投与による尿中 cAMP 濃度の上昇を確認した。</li> <li>3) 血圧が正常なマウス (C57BL/6J) にアンジオテンシン II を持続的に投与すると血圧上昇が観察されるが、その上昇が Ex-4 の投与により抑制された。</li> <li>4) 腎尿細管細胞において、アンジオテンシン II によって増加していた細胞内 ERK のリン酸化は前孵置した Ex-4 により濃度依存性に抑制された。</li> <li>5) Ex-4 は食塩感受性モデルマウスにおいて降圧作用を有する。</li> </ol> <p>本論文は、GLP-1 analog である Exendin-4 が食塩感受性高血圧の治療薬となりうる可能性について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(平成 21 年 8 月 26 日)			