

論文名：糖尿病性細小血管合併症の病態解析と治療法の開発（要約）

Title of Doctoral Thesis:

新潟大学大学院自然科学研究科

氏名 前川 麻梨子

Name:

糖尿病はインスリン分泌不全もしくはインスリン抵抗性によって細胞に糖が正常に取り込めなくなり、慢性的に高血糖となる疾患である。糖尿病患者数は世界中で年々増加の1途を辿っており、糖尿病患者の半数以上は糖尿病合併症を患っている。糖尿病の慢性合併症の中でも細小血管障害に分類される末梢神経障害、網膜症、腎症は3大糖尿病合併症と言われている。

糖尿病性末梢神経障害は、糖尿病性合併症の中で最も早く発症する。その初期症状として、TNF- α などの炎症性サイトカインによって神経が障害されしびれが発生する。そこで、我々は膜結合型前駆体から可溶性 TNF- α を分泌させる *sheddase* である TACE に着目し、新規 TACE 選択的阻害剤である JTP-96193 の2型糖尿病および糖尿病性末梢神経障害に対する薬理作用を検討した。JTP-96193 はヒト TACE 活性を IC₅₀ 値 5.4 nmol/L で選択的に阻害し、他のマトリックスメタロプロテアーゼである ADAM10、ADAMTS13 および MMP-14 に対しては1800倍以上の選択性を示した。ラットの全血を用いた *in vitro* 全血アッセイにおいては 10 μ mol/L の濃度で TNF- α の産生を完全に抑制し、*in vivo* 試験においても JTP-96193 の経口投与は ED₅₀ 値 3.8 mg/kg で LPS 誘発 TNF- α 産生を用量依存的に抑制した。高脂肪食誘発肥満マウスおよび2型糖尿病 KK-Ay マウスにおいて、JTP-96193 は脂肪組織からの TNF- α 産生量を減少させることによって、糖尿病の発症を抑制しインスリン抵抗性を改善させた。また、STZ 誘発糖尿病マウスに JTP-96193 を投与し、坐骨神経伝導速度を評価したところ、血糖値やインスリン値に影響を与えることなく、坐骨神経伝導速度の遅延を抑制した。よって JTP-96193 は細小血管合併症を伴う糖尿病の新しい治療選択肢となりうることが考えられた。

続いて糖尿病性腎症 (DN) について検討した。薬剤開発においては、ヒトでの有効性を推定するために適切な動物モデルを選択し、ヒトの病態との関連性を判断しながら薬剤の有効性を評価する必要がある。糖尿病性腎症の疾患背景を鑑みて、2型糖尿病モデル動物として汎用されている *db/db* マウスの片腎を摘出し重度糖尿病性腎臓病 (DKD) を模倣したモデル動物の作製について検討した。加えて、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるロサルタンの長期投与における有効性を評価した。片腎摘出 *db/db* マウス 32 週齢以降において、UACR の上昇、クレアチンクリアランスの低下傾向、BUN の増加傾向、糸球体の肥大、尿細管間質の線維化領域の増加などの腎臓病態の悪化が認められた。ロサルタン投与群では血圧の低下ならびに UACR の上昇抑制が認められたことから投薬量は十分であることを確認したが、尿細管間質線維化を含む病理組織学的変化については改善されなかった。これらの病態変化および本モデルにおけるロサルタンの有効性と臨床におけるロサルタン

の有効性を比較した結果より、片腎摘出 *db/db* マウスが重度 DKD の動物モデルとして有用であることが示唆された。

さらに、26 週齢および 35 週齢の片腎摘出 *db/db* マウスの腎臓のトランスクリプトーム解析によって、*db/db* マウスの腎機能重症化に影響するパスウェイの探索および DN 患者の病態進行に関わるパスウェイの類似性について解析した。両群比較の DEGs として IFN- γ シグナルや獲得免疫関連遺伝子が抽出された。WGCNA で抽出された 26 週齢と 35 週齢の間で変動が認められた module からは、糸球体構成細胞における TNF- α シグナルや NF- κ B シグナルといった炎症関連シグナルの亢進が示唆された。PPI ネットワーク解析よりそれらシグナルのハブ遺伝子として *Cxcl16* が見出され、この module に含まれるパスウェイは DN 患者においても糸球体濾過量が低下する段階において変動していることが示された。これらの結果より、26 週齢から 35 週齢にかけて、IFN- γ 及び TNF- α によって誘導された *Cxcl16* を介したシグナルが腎線維化に繋がり病態が重症化している可能性が示唆された。よって、片腎摘出 *db/db* マウスが重度 DKD の動物モデルとして有用であり、糖尿病性腎症患者に対する有効性を評価できるモデルであると考えられた。

以上より、選択的 TACE 阻害薬 JTP-96193 は糖尿病性細小血管合併症に対して有用である可能性が示唆された。また、重度 DKD モデル動物として検討を実施した片腎摘出 *db/db* マウスで得られたメカニズムから新規薬剤開発ターゲットが見いだされること及び本モデル動物が薬剤開発のツールとして用いられ糖尿病合併症に有効な薬剤が開発されることを期待する。