博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏　　名	村井　康高
学　　位	博士（農学）
学 位 記 番 号	新大院博（農）第 206 号
学位授与の日付	令和２年３月 23 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
博 士 論 文 名	肥満２型糖尿病モデル SDT fatty ラットにおけるメトホルミンの作用解析および血行動態の病態解析
論 文 審 査 委 員	主査　教授・山田　宜永
	副査　教授・高田　良三
	副査　教授・杉山　稔恵
	副査　教授・中野　優
	副査　所長・新村　末雄
	副査　教授・太田　毅

博士論文の要旨

近年の生活習慣の著しい変化により，糖尿病や肥満症，脂質異常症といったメタボリックシンドロームを発症する患者数が急速に増加している。これまでに多くの抗糖尿病薬が開発され，特に肝糖新生を抑制するメトホルミンは 2 型糖尿病治療の第一選択薬として広く使用されている。しかし，メトホルミンやその他既存薬によっても十分な血糖コントロールを達成できていない患者も存在することから，依然として新たな糖尿病治療薬が求められている。そのため，糖尿病モデル動物を用いてその病態を把握することや薬剤の有効性を評価することは，新たな治療薬を開発する上で今後も非常に重要となってくる。

糖尿病は他の病態発症とも関連しており，末梢動脈疾患（PAD）の危険因子の一つとしても知られている。PAD はアテローム性動脈硬化症を原因とした狭窄または閉塞による下肢の血流障害である。PAD では病態の進展により歩行障害（間欠性跛行）や下肢壊死に陥ることから，日常生活を制限するような身体機能の低下が認められる。PAD に対する治療法として薬物療法，運動療法および血管内治療が実施されているが，いずれの治療法も満足度の高いものではないことから PAD についても新たな治療法が求められている。

PAD の非臨床研究においては，PAD モデル動物として下肢虚血マウスまたはラットが広く利用されているが，その多くは正常マウスまたはラットの大腿動脈を結紮することで作製されている。PAD 患者の多くは糖尿病や脂質異常症，高血圧症といった生活習慣病を背景疾患として有していることから，非臨床研究においても高血糖や脂質異常，高血圧を示す動物を用いた評価が重要である。

SDT fatty ラットは新規の肥満 2 型糖尿病モデル動物であり，若週齢から過食，肥満，高血糖および脂質異常を呈することが報告されている。しかし，SDT fatty ラットに対するメトホルミンの作用や SDT fatty ラットの血行動態については未だ検討がなされていない。

そこで本博士論文では，まず SDT fatty ラットの糖尿病モデルとしての特徴を把握するために，SDT fatty ラットに対するメトホルミンの作用について検討した。その結果，メトホルミンは雌雄いずれの SDT fatty ラットに対しても血糖値を低下させるがその作用には雌雄差があること，およびメトホルミンが雌性 SDT fatty ラットで認められた感覚神経伝導速度の低下を抑制することを明らかにした。次に SDT fatty ラットの基礎的な血行動態

を解析するために，非虚血時における下肢血流量を評価したところ，SDT fatty ラットでは正常対照である SD ラットよりも下肢血流量が低下していることを示した。更に SDT fatty ラットにおける下肢血流量低下のメカニズムについても検討し，酸化ストレスや血管内皮機能，血小板凝集，血液凝固が下肢血流量の低下に影響を与えている可能性を示した。最後に下肢虚血を誘発させた SDT fatty ラットにおける下肢血流量の変化や血管新生応答について検討した結果，SDT fatty ラットでは SD ラットよりも虚血後の血流量の回復が悪化していることや血管新生応答が障害されていることを示した。

以上，本研究の結果から SDT fatty ラットは新規の糖尿病治療薬や PAD 治療薬の開発において非常に有用な動物モデルであることが示された。今後，更なる病態解析や様々な薬剤評価を通じて本モデル動物の特徴をより詳細に把握することで，本モデルの有用性をより一層高め，新規薬剤開発に貢献できる病態モデルとして利用されることを期待したい。

審査結果の要旨

本研究は，SDT fatty ラットに対するメトホルミンの作用および SDT fatty ラットの血行動態について血液生化学パラメータや神経伝導速度，下肢虚血モデルを含むラットの下肢血流量，病理組織学的検査を利用して種々検討を行い，SDT fatty ラットが糖尿病モデルや PAD モデルとして有用であることを報告した。

メトホルミンは糖尿病治療における第一選択薬として広く使用されている薬剤であり，その薬剤がヒトと同様に SDT fatty ラットにおいても有効性を示したことから，今後肝臓を標的とした新規薬剤の開発においても本ラットが非常に有用である可能性がある。また，これまで PAD モデルとして正常動物が主流であったが，PAD 患者と同様の背景を有した SDT fatty ラットは正常動物よりも下肢虚血の病態がシビアであったことから，本ラットは正常動物よりもヒト病態に近いことが示唆され，今後の PAD 治療薬開発において非常に有用なモデルになり得ると考えられる。

本研究の内容は，レフリーシステムの確立された学術雑誌に 2 件掲載されており，学術的価値が非常に高いと評価された。

以上のことから，本論文は博士（農学）の博士論文として十分であると認定した。