

審査の結果の要旨

氏名 菅原 真衣

本研究は、腎性貧血の新たな治療薬として開発中のプロリン水酸化酵素阻害薬（PHD 阻害薬）の糖尿病治療における有用性を明らかにするため、2 型糖尿病モデルである BTBR *ob/ob* マウスに PHD 阻害薬を生後 4 週齢から 18 週間投与し、糖と脂質代謝および腎症への影響を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. PHD 阻害薬投与群では、血中エリスロポエチンと Hct が上昇した。
2. 摂餌量は両群で同等だったにもかかわらず、PHD 阻害薬投与群では、vehicle 群と比較して体重増加が有意に抑制された。
3. PHD 阻害薬投与群では、8 週齢と 12 週齢の空腹時血糖が vehicle 群と比較して低く、22 週齢の HbA1c も有意に改善していた。一方、22 週齢の血中インスリン濃度は PHD 阻害薬投与群で有意に低下しており、PHD 阻害薬によるインスリン抵抗性改善が示唆された。
4. 22 週齢での血中総コレステロールは PHD 阻害薬投与群で有意に低下し、血中アディポネクチンは有意に上昇した。精巣上体白色脂肪組織の重量は、PHD 阻害薬投与群で有意に低下し、個々の脂肪細胞も小さくなっていた。
5. 白色脂肪組織における代謝関連酵素の発現を qPCR で確認したところ、HIF のターゲット遺伝子として知られる解糖系酵素の明らかな上昇は認められず、脂肪組織に分布しにくい薬剤の特性を反映していることが示唆された。一方、白色脂肪組織における浸潤マクロファージ数は PHD 阻害薬投与群で有意に減少しており、TNF- α の発現も低下していた。脂肪組織における慢性炎症の軽減が、PHD 阻害薬投与群における肥満やインスリン抵抗性の改善に関与していることが示唆された。
6. PHD 阻害薬投与群の肝臓においては、HMG-CoA 還元酵素の分解を促進する *insulin-induced gene 2* の発現が上昇しており、血中総コレステロール低下に関与していることが示唆された。
7. PHD 阻害薬投与群ではアルブミン尿が減少し、糸球体の電顕写真でポドサイトおよび糸球体内皮細胞障害が軽減していることが示された。

以上、本論文は PHD 阻害薬が 2 型糖尿病モデルマウスの糖と脂質代謝を改善し、アルブミン尿を減少させることを明らかにした。PHD 阻害が肥満や糖尿病の新たな治療戦略となりうることを示し、今後の病態解明にも貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。