

氏 名	柳原 勇人
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	乙第 737 号
学位授与年月日	平成 29 年 8 月 25 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	メタボリックシンドロームモデルラットを用いたテルミサルタンとオルメサルタンの薬理効果の比較
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教授 小 谷 和 彦 (委 員) 教授 西 村 智 准教授 海老原 健

論文内容の要旨

1 研究目的

テルミサルタンは PPAR- γ 活性化作用を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) であり、糖尿病を合併した高血圧患者の予後に対して有用な効果を発揮することが期待される。ARB による糖代謝の是正および高血圧関連臓器障害の進展抑制に関して、PPAR- γ 活性化作用を有するテルミサルタンが他の ARB よりも優れているか否かを検討した基礎および臨床研究が多数報告されているが、一定の成績は得られていない。その理由として、レニン-アンジオテンシン (RAS) 系を抑制すること自体が糖代謝改善に寄与する可能性があるため、RAS 系に対する抑制の違いが研究結果に大きく影響するものと考えられる。本研究では、ARB による糖代謝の改善および高血圧関連臓器障害の進展抑制に関して、PPAR- γ 活性を有するテルミサルタンが他の ARB よりも優れているか否か、同等の降圧効果を示す用量を用いて明らかにする。

2 研究方法

[1]. 高脂肪食を摂取させた SHR ラットを対象に、同等の降圧作用を示す用量のテルミサルタンおよびオルメサルタンを 11 週間連日経口投与した。投与 10 週目においてインスリン負荷試験を実施してラットのインスリン感受性を評価した。投与期間終了後に 24 時間尿、血清および腎臓を採取して糖・脂質代謝パラメーター、尿中アルブミン排泄量および炎症マーカーを測定した。さらに、腎病理標本作製し、糸球体障害の程度を評価した。

[2]. マウス前駆脂肪細胞 (3T3-L1 細胞) を常法に従い脂肪細胞へ分化させ、脂肪細胞分化後における aP2 およびアディポネクチン mRNA 量の増加度を用いて PPAR- γ 活性を評価した。通常の分化誘導培地に生理学的濃度のヒトアルブミンを加えた時に、テルミサルタンの PPAR- γ 活性が認められるか否か検討した。

3 研究成果

[1]. 高脂肪食を摂取させた SHR ラットにテルミサルタンまたはオルメサルタンを経口投与し、平均動脈圧を測定して同等の降圧作用を示す用量を検討した。その結果、2 mg/kg のテルミサル

タンと 2 mg/kg のオルメサルタンが同程度の降圧作用を示したことから、これらを本研究の用量とした。また、高脂肪食摂食 vehicle 群では通常食摂食群と比較して、体重および摂食量が大である、インスリン負荷試験においてインスリン負荷後の血糖値（トラフ値）が高値である、さらに、血糖値は常に高く推移していることより、高脂肪食によってインスリン抵抗性が惹起されているものと考えられた。高脂肪食を摂食させた SHR ラットはインスリン抵抗性および脂質異常症を認め、テルミサルタンおよびオルメサルタンはこれらを是正した。また、テルミサルタン群およびオルメサルタン群の血中アディポネクチン濃度は vehicle 群と比較して有意に大であり、両 ARB 群の尿中アルブミン排泄量および糸球体障害スコアは vehicle 群と比較して有意に小であった。しかし、これらの測定項目にテルミサルタン群とオルメサルタン群に違いは認めなかった。

[2]. 培地中に 3.0%アルブミンを含む条件下で、1 μ M (515 ng/ml) のテルミサルタンを添加しても、aP2 mRNA 発現量に有意な上昇は認められなかったが、10 μ M (5150 ng/ml) のテルミサルタンを添加すると aP2 mRNA 発現量に有意な上昇が認められた。これまでに報告されているテルミサルタンのラットにおける薬物動態パラメーターを用いて、515 ng/ml および 5150 ng/ml の最大血中濃度を得るために必要なテルミサルタン投与量は 6 mg/kg および 60 mg/kg と計算された。

4 考察

本研究において、テルミサルタンおよびオルメサルタンともに、高脂肪食を摂食させた SHR ラットのインスリン感受性低下、血漿中アディポネクチン濃度の低下および高トリグリセリド血症を有意に改善し、さらに腎障害を是正した。しかしながら、これらの効果には、PPAR- γ 活性化作用のあるテルミサルタンと PPAR- γ 活性化作用のないオルメサルタンの間に有意な差は認めなかった。

ARB 投与によりアディポネクチン濃度が上昇した機序として、本研究では確認するまでには至らなかった。これまでに、アンジオテンシン II によるアディポネクチン産生は AT₂ 受容体アンタゴニスト併用により抑制されること、および AT₂ 受容体刺激によってアディポネクチン産生が亢進することが報告されている。このことより、テルミサルタンとオルメサルタンによる血漿中アディポネクチン濃度の増加は PPAR- γ 活性に依存せず、AT₁ 受容体阻害時の AT₂ 受容体活性化が関与している可能性がある。

これまでに自治医科大学臨床薬理学部門にて実施した *in vitro* 試験により、3.0% のアルブミン添加時における本薬の非結合型分率は 16-26%であった。この数値より、10 μ M のテルミサルタンに 3.0% アルブミンが共存した時の非結合型テルミサルタン濃度は 1.6-2.6 μ M と推算され、これは報告されているテルミサルタンの PPAR- γ 活性化の ED₅₀ 値 (1-10 μ M) よりも小さい。また、ラットにテルミサルタンを経口投与して血液中の総テルミサルタン濃度を 1 μ M (515 ng/ml) に到達させるためには、テルミサルタン 6 mg/kg が必要であると推算された。この量はラットに反復投与した場合の毒性量 (>5 mg/kg) である。したがって、ラットに 5 mg/kg 以下のテルミサルタンを反復投与しても、テルミサルタンの PPAR- γ 活性化作用は無視できる程度のものであることが示された。

以上より、本研究の条件下で認められたこのような効果は PPAR- γ 非依存的な作用によるもの

であると考えられる。

5 結論

本研究において、メタボリックシンドロームのモデル動物である高脂肪食を摂食させた SHR ラットを用いて、PPAR- γ 活性化作用を有するテルミサルタンとその作用を持たないオルメサルタンの効果を比較検討した。その結果、テルミサルタンおよびオルメサルタンともに、ラットの糖代謝、脂質代謝および腎障害を同程度に改善させた。しかし、本研究の条件下においては、テルミサルタンによる PPAR- γ の活性化を裏付ける成績は認めらなかった。

論文審査の結果の要旨

PPAR- γ 活性化作用を有するテルミサルタンにおいては、糖尿病合併高血圧症に対する有用性が言われているが、この背景を PPAR- γ の活性化に着目して検討した成果が、本学位論文である（なお、本研究の成果は査読のある英文誌に既に出版されている）。PPAR- γ の活性化を伴うような薬剤用量は比較的高いことも判明し、臨床現場でのテルミサルタンの使用に示唆を与える知見と考えられた。この独創性に対して学位相当という評価がなされた。ただし、審査に際して、特に薬剤投与後のアディポネクチンの変化と今回の所見への言及に関する考察には改善を要することが指摘された。この修正をもって最終的に合格の判定とした。

試問の結果の要旨

論理性のあるスライドを用いて真摯な発表が行われ、多岐にわたる試問に対して、その意図を理解した上で概ね返答がなされた。本研究の立案と実施に必要な知識を有していることが窺えた。ただし、実験結果や考察の細部に関する試問の際に一部ではあるが十分に返答できないところもあった。これに対しては、本研究の遂行における申請者の関与の程度についての説明がなされた。研究の限界も理解しており、全般的にみて、研究者としての能力を備えていると思われ、合格の判定とした。