

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	細谷幸司
論文審査担当者	主査	内科学	伊藤 裕	
	内科学	林 松彦	泌尿器科学	大家基嗣
	薬理学	安井 正人		
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	林 松彦
			試問日	平成28年10月17日
(論文審査の要旨)				
<p>論文題名：Insulin resistance in chronic kidney disease is ameliorated by spironolactone in rats and humans (ラットおよびヒトでは、慢性腎臓病によるインスリン抵抗性はスピロノクトンにより改善する)</p> <p>本研究では、慢性腎臓病 (chronic kidney disease :CKD) における糖代謝異常及びインスリン抵抗性 (Insulin resistance:IR) の発症機序が明らかにされた。すなわち、臨床研究では、CKD患者においてアルドステロンがIRの発症に寄与することが示され、基礎研究では、5/6腎摘CKDモデルラットにおいてIRが生じ、その原因としてアルドステロン/mineralocorticoid receptor (MR) 経路の活性化の関与が示された。更にこの活性化機序として、CKDの脂肪組織におけるアルドステロン産生が増加し、dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) 1および2の発現を減少させ、脂肪組織内のasymmetric dimethylarginine (ADMA) 蓄積を引き起こし、Nitric Oxide (NO) 量が減少することで、phosphoinositide 3-kinase (PI3-キナーゼ) の活性の低下が生じることが重要であると考えられた。また、抗アルドステロン薬投与がCKDにおけるIRを回復することが示された。</p> <p>審査では、5/6腎摘ラットでの腎障害の程度はヒトのCKD stageにおいてどのくらいに相当するかと質問された。5/6腎臓摘出であるが、残存腎臓の過剰糸球体濾過も起こっていると想像され、また、ヒトではstage3から血漿アルドステロンが上昇しており5/6腎摘ラットでもアルドステロン濃度の上昇がみられることより、stage3, 4に相当すると考えられると回答された。また、原発性アルドステロン症のようなアルドステロン過剰状態でもIR上昇に伴う血糖異常は認められるのかとの質問に対し、原発性アルドステロン症の患者すべてにIRが見られるわけではなく、慢性腎不全におけるIRはアルドステロンのみで発症するものではなく、他の尿毒素、活性酸素などの影響も関与していると考えていると回答された。さらに、なぜCKDにおいて、脂肪組織のみでIRが認められるのか、DDAH発現やADMA濃度は肝臓や骨格筋ではどうなっているのかとの質問に対し、CKDにより脂肪組織由来の液性因子、アディポカインの機能異常が生じ、脂肪組織において、アルドステロン合成酵素であるCYP11B2が上昇するとの報告を認めるが、詳細は不明であり、一方、肝臓や筋肉でのDDAH発現やADMA濃度は共同研究者の検討によりCKDで変化しないことが判明しているという質問には、現時点では機序が明らかとなっていないと回答された。次いで、アディポカイン、炎症性サイトカインは測定したかとの質問に対し、本研究では測定しておらず今後の課題としたいと回答された。また、CKDにおいて血中ADMAが上昇しているが、脂肪組織のADMA濃度上昇との関連はどうかと質問された。脂肪組織でのみADMA濃度の上昇を認めたことより、CKDにおける脂肪組織でのADMAの蓄積には、血液由来のADMAより、脂肪組織での合成、分解のバランスが重要であると思われるという質問には、現時点では機序が明らかとなっていないと回答された。最後に、今後の研究展開についてのコメントが求められ、CKD患者に対し、現在、抗アルドステロン薬投与のIR改善効果を検討する前向き無作為試験を行っているという回答された。</p> <p>以上、CKDにおけるIRを発症する機序とアルドステロンとの関係が初めて示され、また、CKD患者における抗アルドステロン薬投与によるIR改善の可能性を示す有意義な研究と評価された。</p>				