

[別紙 2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名

高取 敦志

論文題目 Establishment of medicinal treatments and safety assessment system using a diabetic model of hamster with its complication

(糖尿病合併症モデルハムスターを用いた薬物治療法
および安全性評価系の確立)

糖尿病はその病態・発生機序の複雑さのため治療には多剤投与を行うことが多く、薬物の副作用に加え薬物相互作用による人体への悪影響が医療の現場で問題となっている。しかし、糖尿病モデル動物を用いた糖尿病治療薬の詳細な安全性評価は未だに少ない。APA 系シリアンハムスター (APA ハムスター) は糖尿病誘発剤であるストレプトゾトシン (SZ) を単回投与することで高血糖・高脂血症を誘発でき、さらにその病態を長期にわたり維持する系統である。本論文は、このモデルを用いて薬物投与による β 細胞再生機序を解明し、糖尿病が薬物代謝系に与える影響を明らかにすることを目的としたものである。

第 1 章では SZ 誘発糖尿病状態下における APA ハムスターの膵島 β 細胞の障害・再生機序について述べている。膵島について機能的・組織化学的に検索を行った結果、①膵島の β 細胞の再生が起こること、②しかし増殖した β 細胞は高血糖・高脂血症によるストレスによって持続的に変性・壊死に陥ること、③従ってインスリン分泌は低いレベルにとどまり、その結果6ヶ月以上糖尿病状態を維持したまま、インスリン治療なしに生存することを明らかにした。

また、本モデルの膵島において病変の進展を促す因子を同定するために、抗酸化作用を持つ抗高脂血症薬であるプロブコール (PB) を投与し、その影響について検索した。その結果、糖尿病 APA ハムスターにおいて PB 投与により耐糖能異常の改善、インスリン陽性面積比の有意な増加、酸化ストレスマーカーの減少、 β 細胞増殖の有意な増加がみられた。以上から、SZ 誘発糖尿病 APA ハムスターに対する PB 投与はその抗酸化作用を介して β 細胞機能を部分的に回復させることが示された。

さらに、よく知られている抗酸化物質である *N*-acetyl-L-cysteine (NAC)、aminoguanidine (AG) および pyridoxamine (PM) の投与による影響を検索した。その結果、NAC および PM 投

与において耐糖能異常の改善、酸化ストレスマーカーの軽減、インスリン陽性面積比およびインスリン陽性細胞増殖の有意な増加がみられた。このことから、抗酸化物質投与はβ細胞機能の回復に効果があり、それはβ細胞の再生を伴うことから、β細胞の再生・新生を促すことにより糖尿病を治療できる可能性が示され、本モデルは糖尿病治療薬のスクリーニングに有用なモデルであることが示された。

第2章では、薬物投与あるいは様々な病態によって機能が変化する薬物代謝機構のうち特に第I相で主に働くチトクロム P450 (P450) の糖尿病における発現の変化について述べている。APA ハムスターにおいて P450 の肝臓における発現が加齢によって受ける影響について検索した。その結果、①ハムスターの P450 発現は加齢によりその発現量が変化すること、②分子種それぞれの肝小葉における局在がそれまで報告のあるラットなどとは異なることを明らかとした。

また、APA ハムスターにおいて糖尿病による P450 発現量および局在性の変化を検索している。その結果、糖尿病状態において P450 発現量が変化すること、および糖尿病によって肝 P450 発現の局在性が変化することを初めて示した。このことは糖尿病状態下において薬物代謝能には正常時とは異なる変化があり、そのことが薬物投与による治療にも影響を与えることを示唆している。薬物相互作用による副作用の多くは P450 分子種の誘導または阻害によって起こることが知られている。糖尿病が P450 発現の薬物による誘導または阻害に対して影響を及ぼすかどうかを明らかにするため、第2-3節では P450 の誘導剤としてよく知られている薬物であるフェノバルビタール (Phe) とデキサメタゾン (Dex) を用いて P450 の主要な分子種である CYP2E1 および CYP3A の発現の糖尿病状態における変化を検索した。その結果、対照群と糖尿病群では Phe または Dex による CYP2E1 および CYP3A の発現誘導が異なることを明らかにした。この結果は、糖尿病状態における P450 発現制御は正常状態とは異なり、糖尿病治療薬の有効性および安全性評価は適切な糖尿病モデルを用いて詳しく行う必要があることを示している。

以上のように、本論文は SZ 誘発糖尿病 APA ハムスターが糖尿病治療薬のスクリーニングおよび安全性評価系に有用であることを示し、今後の糖尿病治療薬の詳細な安全性評価系の確立に有益な情報を提供したものであり、獣医学領域での貢献が多岐である。よって審査委員一同は、本論文が博士 (獣医学) の学位論文として価値あるものと認めた。