



Very high doses of valsartan provide renoprotection independently of blood pressure in a type 2 diabetic nephropathy rat model

富永, 直人

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2010-02-08

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙3090

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003090>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	富永 直人
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博ろ第 3090 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の 日 付	平成 22 年 2 月 8 日

【 学位論文題目 】

Very high doses of valsartan provide renoprotection independently of blood pressure in a type 2 diabetic nephropathy rat model（2 型糖尿病性腎症ラットモデルにおいて高用量 valsartan は血圧とは独立して腎保護効果をしめす）

審 査 委 員

主 査	教 授	清野 進
	教 授	横野 浩一
	教 授	平田 健一

学位論文の内容要旨

Very high doses of valsartan provide renoprotection independently of blood pressure in a type 2 diabetic nephropathy rat model

2 型糖尿病性腎症ラットモデルにおいて高用量 valsartan は血圧とは独立して腎保護効果をしめす

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科学分野 千原和夫客員教授)

富永直人

【背景および目的】

レニン・アンギオテンシン系阻害薬は他の降圧薬と比較し、より腎保護的に作用することが知られており、その一種であるアンギオテンシンⅡタイプ1受容体拮抗薬(Angiotensin Ⅱ type 1 receptor blocker: ARB)は高血圧と糖尿病を合併した腎疾患の進展を遅延させることがわかってきている。また、高血圧の他、蛋白尿の程度も末期腎不全にいたる独立した予測因子であることがいわれている。

臨床的なエビデンスから、高血圧を是正するために必要とされる ARB の用量は、尿タンパクを代替指標とした腎保護という観点からは至適用量には達していないということが示唆されてきてはいるが、試験開始時より ARB を種々の投与量に分けて血圧および蛋白尿を追跡し効果を評価した体系的な前向き研究は、今のところなされていない。本研究の目的は、最大降圧効果を示す ARB の用量が、蛋白尿のさらなる減少を示す用量よりもかなり少量に留まっていることを証明することである。

【方法】

本研究において使用する高血圧合併 2 型糖尿病性腎症発症ラットモデルである spontaneously hypertensive/NIH-corpulent rat (SHR/NDmcr-cp) は、高血圧自然発症ラットモデルである SHR と遺伝的背景は同一である。しかしながらレプチン受容体の遺伝子変異により過食となり、肥満、高血糖、脂質異常症および高インスリン血症をしめす、いわゆるメタボリック症候群を呈し、最終的には腎症にいたる。8 週間にわたり、この SHR/NDmcr-cp に対して ARB の一種である valsartan を投与しない群および valsartan を 7 種類の投与量(4, 12, 20, 40, 80, 120 および 160 mg/kg/day)で継続投与した計 8 群、ならびに正常対照群として Wistar-Kyoto rat (WKY)をもちいて合計 9 群とした上で、血圧ならびに腎症の代替指標である尿タンパクへの作用を評価した。

統計学的解析に際し、valsartan の用量と血圧、尿タンパク量の各々の関係を評価するために、多群間比較に関してはクルスカールウォリス検定を使用し、その後の多重比較に際してはスティーラー検定を使用した。また、さらなる解析のために、一般化線形回帰モデルを用いた。

$$Y = B_0 + B_1 * \text{dose} + B_2 * 1_{\{\text{dose} \geq 120 \text{ mg}\}} + B_3 * \text{dose} * 1_{\{\text{dose} \geq 120 \text{ mg}\}} + \varepsilon$$

この回帰モデルにおける変数 1 は、valsartan の投与量が 120 mg/kg/day 以上の場合に乗ずるダミー変数であり、 ε は確率誤差である。120 mg/kg/day 未満の場合、係数は B_1 となる。一方で 120 mg/kg/day 以上の場合、係数は $B_1 + B_3$ となり、 B_3 も係数の中に含まれることになる。 B_3 が 0 の場合、係数は B_1 のままであり一定の傾きを保つ。 B_3 が 0 以外で、かつ $B_1 + B_3$ が 0 の場合、傾きが消失し、valsartan 120 mg/kg/day 以上では用量依存性効果を認めないということを意味する。

また、各用量群における尿中アルブミン／尿中タンパク比についても検討した。

【結果】

血圧と尿タンパク量の相関図より、血圧低下作用の面では 80 mg/kg/day 以上 120 mg/kg/day 未満の範囲内で最大効果を示しているように見える一方で、蛋白尿減少は少なくとも 160 mg/kg/day までは続いているように思われた。さらなる検討のために、一般化線形回帰モデルをもちい解析した。解析の結果、valsartan 120 mg/kg/day 以上ではさらなる血圧低下を認めなかったことより、血圧低下作用の面では 80 mg/kg/day 以上 120 mg/kg/day 未満が最大効果を示す用量であることがあきらかとなった。しかしながら、120 mg/kg/day 以上の用量においても蛋白尿を用量依存性に減少させることがあきらかとなり、このことから蛋白尿減少の面においては最大用量が存在しないことが示唆された。

また多群間比較およびその後の多重検定の結果、試験終了時の第 8 週で valsartan 非投与群と各用量群における尿中アルブミン／尿中タンパク比は用量依存性に低下した。

同じく試験終了時の第 8 週におけるメタボリックパラメータに関して valsartan 非投与群と 160 mg/kg/day 群を比較した結果、高中性脂肪血症は様々な用量において一部改善傾向を認めたものの、肥満、高血糖、高コレステロール血症に関しては改善を認めなかった。

【結論】

ARB は、血圧に対する最大効果を示すために必要とされる用量よりさらに多い用量においても腎保護作用を発揮することが示唆された。高用量 ARB にて得られる腎保護作用の機序はあきらかにはなっておらず、種々の機序が推測されているが、今回の結果により新しい治療的アプローチの道が

開ける可能性も考えられた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 2069 号	氏 名	富永 直人
論文題目 Title of Dissertation	Very high doses of valsartan provide renoprotection independently of blood pressure in a type 2 diabetic nephropathy rat model 2 型糖尿病性腎症ラットモデルにおいて高用量 valsartan は血圧とは独立して腎保護効果をしめす		
審査委員 Examiner	主 査 清野 進 Chief Examiner 副 査 平田 健一 Vice-examiner 副 査 横野 浩一 Vice-examiner		

(要旨は1, 0 0 0 字～2, 0 0 0 字程度)

【背景および目的】

レニン・アンギオテンシン系阻害薬は他の降圧薬と比較し、より腎保護的に作用することが知られており、その一種であるアンギオテンシンⅡタイプ 1 受容体拮抗薬 (Angiotensin Ⅱ type 1 receptor blocker: ARB)は高血圧と糖尿病を合併した腎疾患の進展を遅延させることがわかってきている。また、高血圧の他、蛋白尿の程度も末期腎不全にいたる独立した予測因子であることがいわれている。

臨床的なエビデンスから、高血圧を是正するために必要とされる ARB の用量は、尿タンパクを代替指標とした腎保護という観点からは至適用量には達していないということが示唆されてきてはいるが、試験開始時より ARB を種々の投与量に分けて血圧および蛋白尿を追跡し効果を評価した体系的な前向き研究は、今のところなされていない。本研究の目的は、最大降圧効果を示す ARB の用量が、蛋白尿のさらなる減少を示す用量よりもかなり少量に留まっていることを証明することである。

【方法】

本研究において使用する高血圧合併 2 型糖尿病性腎症発症ラットモデルである spontaneously hypertensive/NIH-corpulent rat (SHR/NDmcr-cp)は、高血圧自然発症ラットモデルである SHR と遺伝的背景は同一である。しかしながらレプチン受容体の遺伝子変異により過食となり、肥満、高血糖、脂質異常症および高インスリン血症をしめす、いわゆるメタボリック症候群を呈し、最終的には腎症にいたる。8 週間にわたり、この SHR/NDmcr-cp に対して ARB の一種である valsartan を投与しない群および valsartan を 7 種類の投与量(4, 12, 20, 40, 80, 120 および 160 mg/kg/day)で継続投与した計 8 群、ならびに正常対照群として Wistar-Kyoto rat (WKY)をもちいて合計 9 群とした上で、血圧ならびに腎症の代替指標である尿タンパクへの作用を評価した。

統計学的解析に際し、valsartan の用量と血圧、尿タンパク量の各々の関係を評価するために、多群間比較に関してはクルスカルウォリス検定を使用し、その後の多重比較に際してはスティーラー検定を使用した。また、さらなる解析のために、一般化線形回帰モデルを用いた。

$$Y = B_0 + B_1 * \text{dose} + B_2 * 1_{\{\text{dose} \geq 120 \text{ mg}\}} + B_3 * \text{dose} * 1_{\{\text{dose} \geq 120 \text{ mg}\}} + \varepsilon$$

この回帰モデルにおける変数 1 は、valsartan の投与量が 120 mg/kg/day 以上の場合に乗ずるダミー変数であり、 ε は確率誤差である。120 mg/kg/day 未満の場合、係数は B_1 となる。一方で 120 mg/kg/day 以上の場合、係数は $B_1 + B_3$ となり、 B_3 も係数の中に含まれることになる。 B_3 が 0 の場合、係数は B_1 のままであり一定の傾きを保つ。 B_3 が 0 以外で、かつ $B_1 + B_3$ が 0 の場合、傾きが消失し、valsartan 120 mg/kg/day 以上では用量依存性効

果を認めないということを意味する。

また、各用量群における尿中アルブミン／尿中タンパク比に関しても検討した。

【結果】

血圧と尿タンパク量の相関図より、血圧低下作用の面では 80 mg/kg/day 以上 120 mg/kg/day 未満の範囲内で最大効果を示しているように見える一方で、蛋白尿減少は少なくとも 160 mg/kg/day までは続いているように思われた。さらなる検討のために、一般化線形回帰モデルをもちい解析した。解析の結果、valsartan 120 mg/kg/day 以上ではさらなる血圧低下を認めなかったことより、血圧低下作用の面では 80 mg/kg/day 以上 120 mg/kg/day 未満が最大効果を示す用量であることがあきらかとなった。しかしながら、120 mg/kg/day 以上の用量においても蛋白尿を用量依存性に減少させることがあきらかとなり、このことから蛋白尿減少の面においては最大用量が存在しないことが示唆された。

また多群間比較およびその後の多重検定の結果、試験終了時の第 8 週で valsartan 非投与群と各用量群における尿中アルブミン／尿中タンパク比は用量依存性に低下した。

同じく試験終了時の第 8 週におけるメタボリックパラメータに関して valsartan 非投与群と 160 mg/kg/day 群を比較した結果、高中性脂肪血症は様々な用量において一部改善傾向を認めたものの、肥満、高血糖、高コレステロール血症に関しては改善を認めなかった。

【結論】

ARB は、血圧に対する最大効果を示すために必要とされる用量よりさらに多い用量においても腎保護作用を発揮することが示唆された。

本研究は、高血圧合併 2 型糖尿病性腎症発症ラットモデルに対してアンギオテンシンⅡタイプ 1 受容体拮抗薬(angiotensin Ⅱ type 1 receptor blocker: ARB)を種々の用量に分けて投与し、降圧効果とは独立して腎保護効果を示すことを明らかにした。高用量 ARB にて得られる腎保護作用の機序はあきらかにはなっておらず、種々の機序が推測されているが、今回の結果により新しい治療的アプローチの道が開ける可能性も考えられた。

よって本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。

The candidate has completed studies on the renoprotective effects of high doses of angiotensin Ⅱ type 1 receptor blocker (ARB) in a type 2 diabetic nephropathy rat model, with a specialty in nephrology, and has advanced the field of knowledge in the area of treatment of diabetic nephropathy. The candidate is thereby recognized as having qualified for the degree of Ph.D.(Medicine).