論文審査の要旨及び担当者

報告番号	㊙ 乙 第　　号	氏　名	寅　丸　智　子

論文審査担当者　　主　査　麻酔学　森　﨑　　浩
内科学　伊　藤　　裕　　臨床薬剤学　谷川原　祐　介
内科学　林　　松　彦
学力確認担当者：　　審査委員長：伊藤　　裕
試問日：平成２９年１０月１６日

（論文審査の要旨）

論文題名：Targeting Oxygen-Sensing Prolyl Hydroxylase for Metformin-Associated Lactic Acidosis Treatment
（低酸素センサーPHDを標的としたメトホルミン関連乳酸アシドーシス治療法の開発）

本研究では、2型糖尿病患者に処方されるメトホルミンの致死的副作用として注目されているメトホルミン関連乳酸アシドーシス（metformin-associated lactic acidosis:MALA）に、国内外で治験中の腎性貧血治療薬プロリン水酸化酵素阻害薬（prolyl hydroxylase inhibitor:PHDI）の効果をマウスモデルで検証した。その結果、肝腎において糖新生に関与する遺伝子発現を増強し、乳酸アシドーシスを改善するなどにより、MALAを呈する個体の生存率を改善することを初めて示した。

審査では、PHDIをMALA発症前に投与した理由を問われ、PHDIの効果をまず前投与での効果を確認し、続いて臨床像に近い慢性腎不全（CKD）MALAモデルにおいて乳酸上昇確認後に投与したと回答された。次に、マウスにおけるPHDI投与量の決定法と半減期を問われ、ヒトにおける腎性貧血に対する治療量を参考に決定し、半減期はヒトでは約12時間と回答されたが、腎性貧血の治療と本研究では投与目的が異なるため、薬物動態を考慮した投与量や投与回数を決定する必要があるとの指摘があった。また、PHDI投与後の血中乳酸値低下は僅かで、乳酸アシドーシス改善以外の効果がMALA個体の生存率を改善した可能性を問われ、死亡した個体は乳酸高値で、生存した個体では乳酸値が正常化したことから、乳酸値の変化が主に生存率に影響したと考えていると回答された。また非治療群と比べpH 値にも顕著な差がなかった理由として、MALAマウスが死亡に至る6時間後という測定時期が影響した可能性があると回答された。これに対し、PHDIによる抗炎症効果、有意に増加したエリスロポイエチンの効果、あるいは糖代謝全体への未知の機序が生存率を改善した可能性もあると指摘された。また薬剤投与による影響を検証する際には、メッセンジャーRNAの他にタンパク量や酵素活性の変化も同時に検討すべきとの指摘がなされた。アデニン経口投与によるCKDモデルを選択した理由を問われ、手技による影響が少なく安定したCKDモデルとして確立されているためと回答された。これに対し、糸球体傷害を呈するようなCKDモデルでの効果も検討すべきではとの指摘があった。最後に、本邦におけるMALA報告件数について問われ、本邦での頻度は不明で、海外では3～10/10万人年と報告されているが、メトホルミンの抗腫瘍効果、抗老化作用が注目されはじめ、今後はその頻度は増加すると考えられると回答された。

以上、本研究はさらに検討すべき課題を残すものの、MALAマウスモデルならびにCKD MALAモデルのいずれにおいても、PHDI投与がその生存率を有意に改善することを明らかにした点で、有意義な研究であると評価された。