

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	寅 丸 智 子
主 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)				
(内容の要旨)				
<p>メトホルミンは肝臓における糖新生を抑え血糖を降下させる2型糖尿病治療薬であり、現在概ね1億2千万人の患者に処方されているが、副作用としてメトホルミン関連乳酸アシドーシス (metformin-associated lactic acidosis: MALA) という重篤な病態を発症する可能性がある。MALAは腎機能低下患者での発症が多く、致死率は50%を越えるものの、腎代替療法以外に有効な治療はない。細胞内で低酸素センサー分子であるプロリン水酸化酵素 (prolyl hydroxylase domain-containing protein: PHD) を阻害するとhypoxia-inducible factor (HIF) の活性化を通じて解糖系が亢進し乳酸が過剰に産生され細胞外に放出されることが知られているが、近年、PHD2を肝臓で不活性化させると、肝内コリ回路が活性化され乳酸の肝細胞への取り込みと乳酸からの糖新生が亢進し、血中乳酸値を降下させることができることが明らかにされた。今回、PHD阻害薬の経口投与がMALAの致命的病態を改善するとの仮説の下に、マウスモデルで検証した。</p> <p>まずPHD阻害薬の経口投与により活性化する転写因子HIFの標的遺伝子の発現が肝臓と腎臓で有意に上昇したことから、経口PHD阻害薬は肝臓と腎臓に効率よく作用することを確認した。その上で、メトホルミンを内服させたマウスに致死量の乳酸を腹腔内投与して誘発したMALAモデルに対し、PHD阻害薬REC2923とFG-4592をそれぞれ経口単回投与したところ、生存率が有意に改善した (<math>p=0.00984</math>, <math>p=0.0458</math>)。次に、0.2%アデニン含有食給餌により作製した慢性腎不全 (chronic kidney disease: CKD) マウスにメトホルミンを内服させて誘発させたMALAモデルに対しPHD阻害薬REC2923を経口単回投与したところ、その生存率も有意に改善した (<math>p=0.00828</math>)。CKDマウスへのPHD阻害薬経口単回投与の効果を検証したところ、血中乳酸値は低下傾向にあり、同時に腎臓における炎症性サイトカインIL-6の有意な低下を認めたが、血清クレアチニン値、血中尿素窒素値などの腎機能のマーカーには変化は認めなかった。肝臓ならびに腎臓において乳酸からの糖新生に関わる酵素のmRNAの上昇を認めたため、以上の結果から、PHD阻害薬によって肝臓ならびに腎臓における乳酸からの糖新生が亢進し、それによって血中乳酸値が低下している可能性が示唆された。</p> <p>本研究結果より、2型糖尿病治療薬メトホルミンの重篤な副作用であるMALAに対し、PHD阻害薬は新たな治療戦略となる可能性が示唆された。</p>				