

氏名	山崎 浩子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4606 号
学位授与の日付	平成24年 6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Intermittent administration of a sustained-release prostacyclin analog ONO-1301 ameliorates renal alterations in a rat type 1 diabetes model
(徐放型プロスタサイクリンアナログONO1301の間欠的投与によるラット1型糖尿病モデルにおける腎症改善効果の検討)

論文審査委員 教授 西堀 正洋 教授 千堂 年昭 准教授 小阪 淳

学位論文内容の要旨

糖尿病性腎症は末期腎不全の主要な原疾患である。ONO-1301は、長時間作用型の新規プロスタサイクリンアゴニストであり、トロンボキサンA₂合成酵素阻害作用をも有する。これまでに、肺線維症、心筋梗塞、抗糸球体基底膜抗体腎炎モデルにおける治療効果が報告されている。

今回、Streptozotocin 誘発1型糖尿病モデルにONO-1301徐放剤(SR-ONO)を3週間毎に皮下投与し、糖尿病性腎症治療効果について検討した。

SR-ONO投与群では、糖尿病対照群に比してアルブミン尿、糸球体肥大、メサンギウム基質増加、糸球体単球浸潤、糸球体におけるTGF-β1・α-SMA陽性細胞数の増加が有意に抑制された。また、SR-ONO投与群では、糖尿病対照群に比して、糸球体におけるHGF発現が有意に増加した。

長時間作用型プロスタサイクリンアゴニストであるONO-1301による、HGF誘導及びTGF-β1による線維化促進作用への拮抗を介する1型糖尿病性腎症の進展抑制効果が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、プロスタサイクリン受容体(IP)アゴニストで、非プロスタノイド骨格の化合物であるONO-1301のPLGA重合化徐放製剤(SR-ONO)を用いて、1型糖尿病モデルラットの糖尿病性腎症に対する14週間間欠的投与の効果を解析した研究である。SR-ONOは、調べられた尿中アルブミン、糸球体容積、メサンギウム基質、IV型コラーゲン陽性領域、SMA陽性領域、TGF-β1陽性領域、単球・マクロファージ浸潤のいずれにおいても、対照動物における増加を抑制した。一方、腎線維化を抑制すると考えられているHGFの陽性領域は、SR-ONOの投与によって増加した。以上の結果から、徐放型プロスタサイクリンアナログONO-1301の間欠的投与によって、炎症性細胞浸潤が抑制され、線維化促進因子であるTGF-β1の産生が抑制されることが糖尿病性腎症の進展抑制に働くことが強く示唆された。

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。