

氏名	綿谷博雪
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 5069 号
学位授与の日付	平成 26 年 12 月 31 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 ONO-1301, a Sustained-Release Prostacyclin Analog, Ameliorates the Renal Alterations in a Mouse Type 2 Diabetes Model Possibly Through Its Protective Effects on Mesangial Cells
(徐放性プロスタサイクリンアナログONO-1301は、メサンギウム細胞の保護的効果をも介してマウス 2 型糖尿病モデルにおける腎病変を減弱させる)

論文審査委員 教授 西堀 正洋 教授 塚原 宏一 教授 那須 保友

学位論文内容の要旨

糖尿病性腎症は、末期腎不全の原疾患のうちで最多であり、新規治療法の開発が喫緊の課題である。ONO-1301 は、トロンボキサン A₂ 合成酵素阻害作用を有する新規の徐放性プロスタサイクリンアナログである。本研究では、肥満 2 型糖尿病 (*db/db*) マウスにおける徐放性 ONO-1301(SR-ONO)の間欠的投与による腎症治療効果と、メサンギウム細胞への直接的治療効果について検討した。

db/db マウスにて 3 週間毎の SR-ONO 皮下注射は、肥満や高血糖には影響しなかったが、蛋白尿・糸球体肥大・糸球体内 IV 型コラーゲン蓄積・単球浸潤ならびに TGF- β 1 \cdot α -SMA \cdot MCP-1 の発現増加を対照群に比して有意に抑制した。さらに培養メサンギウム細胞において、ONO-1301 は、高糖濃度条件下での TGF- β \cdot IV 型コラーゲン \cdot α -SMA \cdot MCP-1 およびフィブロネクチンの発現増加を、少なくとも一部は PGI₂ 受容体を介したシグナル伝達経路を介して濃度依存性に抑制した。

以上の結果より、徐放性 ONO-1301 間欠的投与による、メサンギウム細胞への保護効果をも介する、2 型糖尿病性腎症の治療効果の可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

2 型糖尿病における糖尿病性腎症の進行を如何に制御するかは、腎不全から腎透析にいたる患者数の著増を受け、深刻な課題となっている。本研究は、プロスタサイクリン受容体のアゴニストであり、トロンボキサン A₂ 合成酵素阻害活性を有する徐放性の ONO-1301 の投与が、2 型糖尿病マウスモデルである *db/db* マウスに対し腎保護効果を発揮するか否かを、糸球体過剰ろ過、糸球体肥大、アルブミン尿、メサンギウム基質増加、糸球体へのマクロファージ浸潤、炎症性サイトカイン産生、酸化ストレス産生を指標として評価した研究である。その結果、徐放性 ONO-1301 の間欠投与は、少なくとも IP 受容体との相互作用を介して炎症細胞浸潤・酸化ストレス抑制ならびに抗線維化作用により 2 型糖尿病性腎症マウスモデルにおける腎病変を改善することが明らかにされ、今後糖尿病性腎症患者の新規治療法開発の可能性が示された。

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。