

論文審査の結果の要旨

論文タイトル：Renoprotective Effect of Pioglitazone by the Prevention of Glomerular Hyperfiltration through the Possible Restoration of Altered Macula Densa Signaling in Rats with Type 2 Diabetic Nephropathy (2型糖尿病モデルラットを用いた、Pioglitazoneの腎保護効果に対するマクラデンサ応答修飾を介した糸球体過剰濾過改善作用の関与の影響).

著者：Juko Asakura, Hajime Hasegawa, Kaori Takayanagi, Tomokazu Shimazu, Rie Suge, Taisuke Shimizu, Takatsugu Iwashita, Yosuke Tayama, Akihiko Matsuda, Koichi Kanozawa, Nobuo Araki, Tetsuya Mitarai.

掲載誌：Nephron Experimental Nephrology 122(3-4):83-94

総合医療センター腎・高血圧内科の朝倉受康 助教を筆頭者とした上記論文を審査し、その内容は医学博士の学位認定に値する研究業績であると評価しました。

審査委員会日時：平成 25 年 6 月 5 日（水）14:00 – 15:00

場所：本部棟一階会議室

審査委員会構成員：主査：田丸淳一（総合医療センター病理部）

副査：岡田浩一（腎臓内科）

副査：堀江公仁子（ゲノム医学研究センター遺伝子情報制御部門）

副査：井上郁夫（内分泌内科・糖尿病内科）

提出された書類より、資格条件の満たされていることが確認され、申請者より研究内容が発表された。

本研究は経口血糖降下薬の一つであるピオグリタゾン（チアゾリン誘導体）の腎保護効果について、2型糖尿病モデルラット OLETF(Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty)を用いて行われた。すなわち、OLETF ラット(24 週齢)、ピオグリタゾン投与 OLETF ラット(22 週齢から 2 週間ピオグリタゾン投与) および OLETF ラットの対照である LET(Long-Evans Tokushima Otsuka)ラット(24 週齢) の 3 群をもうけ、以下の 3 点について比較検討された。

1. 糖尿病性腎症の早期にみられる現象の一つである糸球体過剰濾過の指標となる腎重量、内因性クレアチニンクリアランス、尿中アルブミン排泄、糸球体面積は OLETF ラットで有意に増加し、ピオグリタゾン投与にて抑制された。
2. 糸球体上皮障害についての検討はその指標となる desmin, TGF- β の発現を免疫組織化学的および RT-PCR にて検討し、OLETF ラットで有意に増加、ピオグリタゾン投与にて抑制が認められた。
3. マクラデンサ応答の評価のために、nNOS, COX-2 の発現を免疫組織化学的および RT-PCR にて調べ、OLETF ラットで認められた nNOS および COX-2 の変化はピオグリタゾ

ン投与群では回復した。このことは RT-PCR においても証明された。

以上より、ピオグリタゾンの糖尿病性腎症における糸球体過剰濾過とそれによる糸球体障害を抑えるという腎保護効果が示され、それはマクラデンサ応答への作用を介した尿細管糸球体フィードバック機構の変化が関与する可能性が示された。

申請者の発表に対して、審査委員から以下のような質問やコメントがなされた。

1. ピオグリタゾン(以下;PGZ)による血糖降下作用の影響も考えるべきであり、論文の Discussion には加えるべきではなかったか。
2. 糖尿病性腎症における PGZ の作用をみているが、最も強調すべきこと、新たな知見はなにか。
3. 免疫染色に関しては、陰性および陽性コントロールは取ったのか。染色性に関して、nNOS の局在はこの程度でよいのか。nNOS, COX-2 の免疫染色ではマクラデンサ細胞の陽性率を出しているが、免疫染色標本でマクラデンサ細胞の数を数えることは可能か。
4. RT-PCR の結果の%表示方法について問われた。
5. Table 1 のなかで、尿中 Na 排泄量は変わらない。よって食餌・エネルギー摂取量は一定。ところが PGZ 投与群で血糖値が低下するにも拘らず、体重増加が抑制されるのはどうしてか。
6. PGZ は人体において、心不全増悪や尿細管の水・ナトリウム再吸収亢進が報告されている。特に後者については本論文結果と相反しており、どのように説明されるのか。
7. 糸球体濾過量増加は糖尿病性腎症の phase としてはどの程度なのか、reversible な変化なのか。
8. 本疾患モデルラットはオスで発症し、メスでは発生しないが、ホルモンとの関連があるのかどうか。例えば、メスで卵巣を取ったらどうなるのか。
9. 血圧の変化は乏しいが、レニン-アンギオテンシン系の関与はいかがなのか。
10. 血圧の収縮期、拡張期での測定はできないのか。
11. 本研究を行ったきっかけ、理由は。

この質疑応答後に、審査委員の間で討議され、本論文はさらなる発展も期待され、論文として評価されるべきであると結論した。さらに、質問やコメントに対する返答も適格であり、申請者の学識と人格は医学博士の学位認定に値すると判断し、審査結果は「適格」とした。