

氏 名	朝倉 受康
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第 1240 号
学位授与の日付	平成 25 年 7 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 4 号に該当
学位申請論文タイトル及び掲載誌	

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検討

2013 年 3 月 29 日 Nephron Exp Nephrol 122 (3-4):83-94 電子版掲載

学位審査委員（主査）教授 田丸 淳一

（副査）教授 岡田 浩一、准教授 堀江 公仁子、准教授 井上 郁夫

## 論文内容の要旨

【背景】チアゾリン誘導体の一つである Pioglitazone は抗蛋白尿効果などの腎保護効果を有する事が知られている。本研究では自然発症肥満型糖尿病モデルラットを用い、糸球体障害を進展させる糸球体過剰濾過改善への糸球体尿細管フィードバック是正の関与を、主としてマクラデンサ応答修飾に着目して解析した。

【方法】24 週齢の雄性 OLETF rat と対照である LETO rat、及び OLETF rat に Pioglitazone (10 mg/kg, p.o.) を 22 週齢から 2 週間投与した rat (OLET+PGZ) から腎を摘出し組織学的、免疫組織化学的及び分子生物学的解析に供した。

【結果】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、糸球体体積は OLETF で有意に増加し、OLET+PGZ で抑制された。また圧負荷に伴う糸球体上皮障害の指標となる desmin 及び TGF- $\beta$  発現陽性細胞数は OLETF では有意に増加し、OLET+PGZ で抑制された。次に、マクラデンサ応答の評価を目的に行った、マクラデンサにおける neuronal nitric oxide synthase (nNOS) と cyclooxygenase 2 (COX-2) の免疫組織化学的な検討では、OLETF で見られた免疫活性の変化は OLET+PGZ では概ね消失した。この結果は遺伝子発現 (nNOS:  $100.2 \pm 2.9\%$  in LETO,  $64.2 \pm 2.7\%$  in OLETF,  $87.4 \pm 12.1\%$  in OLET+PGZ; COX-2:  $100.8 \pm 7.4\%$  in LETO,  $249.2 \pm 19.4\%$  in OLETF,  $179.9 \pm 13.5\%$  in OLET+PGZ; n=5)、及び 1 視野あたりの nNOS/COX2 陽性細胞数 (nNOS:  $5.68 \pm 0.18$  cells/field in LETO,  $4.11 \pm 0.20$  cells/field in OLETF,  $5.64 \pm 0.21$  cells/field in OLET+PGZ; COX-2:  $3.18 \pm 0.18$  cells/field in LETO,  $6.08 \pm 0.34$  cells/field in OLETF,  $3.80 \pm 0.18$  cells/field in OLET+PGZ) でも同様であった。

【結語】Pioglitazone は、糖尿病腎症における糸球体過剰濾過及びそれに伴う糸球体障害を効果的に減弱させる。本研究を通じ、この腎保護効果にはマクラデンサ応答の是正が関与する可能性が示された。