

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	水野 優
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Exerts an Anti-Inflammatory Action and Protects against Diabetic Nephropathy Development in KK-Ay Obese Diabetic Mice (KK-Ay 肥満糖尿病マウスモデルにおける Xanthine Oxidase 阻害剤 Febuxostat の抗炎症作用と糖尿病性腎症発症抑制作用について)			
論文審査担当者			
主 査	教授	正木 崇生	印
審査委員	教授	日向 信之	
審査委員	講師	沖 健司	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>糖尿病性腎症は末期腎不全の主要な原疾患であり、慢性的な高血糖状態に起因した細胞・組織障害と腎血行動態異常の結果生じる腎疾患である。また、高尿酸血症はインスリン抵抗性を引き起こし、糖尿病腎症の進行に関する独立した危険因子として知られている。高尿酸血症治療薬であるキサンチンオキシターゼ (Xanthine Oxidase: XO) 阻害薬は、種々の慢性腎不全に対して腎保護効果を発揮することが報告されており、高尿酸血症の改善を介さない腎保護作用を有する可能性も推測されている。しかしながら、糖尿病性腎症における XO 阻害薬による腎保護効果の詳細な発症機構は、不明な点が残されている。そこで学位申請者は本研究で、肥満・高血糖を発現する 2 型糖尿病モデルマウスである KK-Ay マウスを用いて、XO 阻害薬である Febuxostat による糖尿病性腎症に対する腎保護効果を検討した。</p> <p>学位申請者は、8 週齢の KK-Ay マウスに 1mg/kg per day の Febuxostat 投与を行った Febuxostat 群 (KK-Ay Feb 群) と Febuxostat 非投与群 (KK-Ay cont 群) を作成、また対照群 (Cont 群) として C57BL/6 マウスを使用し腎機能と腎組織の解析を行った。12 週間後の KK-Ay マウスは、Febuxostat の投与・非投与に関わらず Cont 群と比較して、体重増加、空腹時高血糖、グリコアルブミン高値が認められた。一方で、血中尿酸値に関しては KK-Ay Feb 群は、KK-Ay cont 群と比較して有意に改善が見られた。また、腎機能について KK-Ay マウスでは Cont 群と比較して、尿中アルブミン値の高値が見られたが、KK-Ay Feb 群では改善が認められた。</p> <p>糖尿病性腎症では腎病理形態学的所見としてメサンギウム融解、びまん性病変、滲出性病変、結節性病変等の特徴的な糸球体病変が報告されている。そこで学位申請者は、腎組織について Hematoxylin-Eosin (HE) 染色、Peroxide acid-Schiff (PAS) 染色を行って半定量的に糸球体病変の程度を評価したところ、KK-Ay マウスでは Cont 群と比較して HE 染色、PAS 染色ともに糸球体障害は強かったが、KK-Ay Feb 群では KK-Ay Cont 群と比較して有意に糸球体障害が抑制されていた。更に、炎症性サイトカインやケモカインの発現上昇が糖尿病性腎症の病態に関与しているとの報告があることから、学位申請者が腎組織中の mRNA 量について解析したところ、KK-Ay マウスでは炎症性サイトカインである IL-1β、IL-6、MCP-1 の腎組織中における mRNA 量は Cont 群と比較して有意に増加していたが、KK-Ay Feb 群では KK-Ay cont 群と比較してその発現量は抑制されていた。また、炎症性ケモカインである CXCL1、CXCL2、CXCL5 の mRNA 量については、KK-Ay Feb 群と KK-Ay cont 群の間で、統計的に有意な差に至らなかったが、同様の抑制傾向が認められた。</p> <p>糖尿病性腎症の末期では、腎線維化が見られる。そこで学位申請者が腎組織について Azan 染色により半定量的に線維化病変の評価を行ったところ、KK-Ay マウスでは Cont 群と比較して線維化が強く見られたが、KK-Ay Feb 群では KK-Ay cont 群と比較して有意に線維化の抑制がみられた。腎組織中の mRNA 量について解析した</p>			

ところ、KK-Ay マウスでは腎組織中で線維化マーカーである Collagen 1a1 の mRNA 量が Cont 群と比較して有意に増加していたが、KK-Ay Feb 群と KK-Ay cont 群の間で発現量に有意差は認められなかった。

また、Febuxostat は XO による活性酸素の発生を抑制することが報告されている。そこで学位申請者が腎組織での酸化ストレスについて検討したところ、KK-Ay マウスでは Cont 群と比較して内皮細胞障害マーカーである ICAM-1、VCAM-1、小胞体ストレスマーカーである CHOP の mRNA 量が有意に増加した。しかしながら、KK-Ay Feb 群は KK-Ay cont 群と比較して発現抑制傾向はみられたものの有意差には至らなかった。

以上の結果から、本論文では、肥満・高血糖を発現する 2 型糖尿病モデルマウスである KK-Ay マウスにおいて、XO 阻害薬である Febuxostat の腎保護効果が証明された。学位申請者は、Febuxostat が腎臓において高血糖の是正とは関係しない炎症抑制効果を発揮することで、糖尿病性腎症の進展が抑制される可能性を明らかにした。この報告は、Febuxostat が糖尿病性腎症における新たな治療薬となる可能性を世界に先駆けて報告するものであり高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が水野優に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。