

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

山田 将平

主論文の題目
および
掲載・審査委員

題 目 Renoprotective Effect of GLP-1 Receptor Agonist, Liraglutide, in Early-Phase Diabetic Kidney Disease in Spontaneously Diabetic Torii Fatty Rats (自然発症肥満 2 型糖尿病モデルラットにおける早期糖尿病性腎臓病に対する GLP-1 受容体作動薬(リラグルチド)の腎保護作用の検討)

掲載誌 Clinical and Experimental Nephrology (in press)

主査 鈴木 真奈絵
副査 曾根 正勝
副査 武半 優子

[論文の要旨・価値] 緒言: グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) は食後に腸 L 細胞から分泌されるインクレチンホルモンであり、膵 GLP-1 受容体 (GLP-1R) へ結合しインスリン分泌を増加させる。GLP-1R 作動薬 (GLP-1RA) は、糖尿病治療薬として使用されている。最近腎臓でも GLP-1R の発現が認められ、GLP-1RA による腎保護効果が注目されている。本研究では自然発症 2 型糖尿病モデルラット (SDT fatty rats) を使用し、早期の糖尿病性腎臓病における GLP-1RA (リラグルチド、Lira) の腎保護作用を検討した。方法: 2 型糖尿病・肥満・高血圧を認める雄 SDT fatty rats に 8 週間 Lira を投与した群 (Lira 群)、8 週間インスリンとヒドララジンを投与した群 (Ins-Hyd 群)、無治療群 (Cont 群)、及び非糖尿病モデルの SD rats 群 (SD 群) を用い下記検討を行った。本研究は聖マリアンナ医科大学動物実験委員会の承認を得た。結果: Lira 群は Cont 群に比較し体重・食事摂取量・血糖値・血圧が低値であった ($p < 0.05$) が、血糖値と血圧は Ins-Hyd 群と同程度であった。尿 Alb・尿 L-FABP は、経過中 SD 群と比較し SDT fatty rats の全ての群で高値であった ($p < 0.05$) が、Lira 群では経過と共に低下し Cont 群・Ins-Hyd 群に比較し低値であった ($p < 0.05$)。腎組織評価では、SDT fatty rats の全群で糸球体硬化 (PAS・IV 型 Col)・尿細管障害 (PAS)・間質炎症 (CD68) を認めたが、Lira 群では Cont 群・Ins-Hyd 群に比較し、その程度が軽減した ($p < 0.05$)。糸球体の血管内皮細胞機能関連分子 (AMPK, eNOS) のリン酸化は、SDT fatty rats 群間において Lira 群で亢進しており ($p < 0.05$) SD 群と同程度であった。Lira により糸球体内皮機能が維持されたことを示唆した。腎蛋白のオートファジー関連分子 mTOR のリン酸化は、SD 群と比較し Cont 群・Ins-Hyd 群で亢進した ($p < 0.01$) が、Lira 群では抑制され ($p < 0.01$) SD 群と同程度であった。LC3B-II/I 発現は、SD 群と比較し SDT fatty rats の全群で抑制された ($p < 0.05$) が、Lira 群では Cont 群・Ins-Hyd 群に比較し亢進した ($p < 0.05$)。ATG5 は全群で同程度であった。糸球体蛋白では、LC3B-II/I 発現・ATG5 発現は全群で同程度であった。Lira により尿細管でオートファジーが維持されたことを示唆した。結論: 本論文は、GLP-1RA である Lira が血糖・血圧には非依存的に、糸球体内皮細胞機能とオートファジー維持を介し早期の糖尿病性腎臓病の進行を抑制する可能性を示した、価値の高い論文と考えられた。

[審査概要] 主査・副査・陪席者数名に対し約 20 分の発表がされた。背景・基礎知識・分子機構の解説等が盛り込まれ良く準備されていた。GLP-1RA の腎保護効果概念の確度、GLP-1 の腎での生理機能、実験方法・結果解釈、当研究の腎障害は肥満関連または高血圧・高血糖の何れによるか等多様な質問がされ申請者は概ね的確に回答した。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 英語試験は、参考論文の指定の一部をほぼ正確に和訳出来た。態度・人柄とも誠実であり、十分な専門知識及び研究能力を持って真摯に研究を重ねたことが理解された。