

氏名	佐藤奈穂子
学位の種類	博士（生物工学）
学位記番号	博 甲 第 7780 号
学位授与年月日	平成 28年 3月 25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	生命環境科学研究科

学位論文題目

糖尿病性腎症モデルラットを用いたプロスタサイクリン誘導体ベラプロストナトリウムの病態進展抑制効果に関する研究

主査	筑波大学教授	理学博士	中村 幸治
副査	筑波大学教授	工学博士	王 碧昭
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	内海 真生
副査	筑波大学准教授	博士（理学）	山田 小須弥

論 文 の 要 旨

糖尿病に起因した糖尿病性腎症の治療薬は効果が充分ではなく、透析導入を阻止できてはいない。有効な薬物が見出せない原因の一つは、本疾患が糖尿病の発症から腎障害へと至る複雑な過程を経るためであり、これらを総合的に改善する新規薬物のニーズは高く、開発候補領域として注目されていた。

本研究では、ヒトの糖尿病性腎症治療薬の候補薬物の解析を目的として、大きく分けて2つの研究を行った。

第一に、ヒトで有効性を示す薬物の選択確率を高めるため、病理学的解析の手法を取り入れ、ヒト腎組織障害像との類似性の観点から選んだ糖尿病性腎症の動物モデル候補について、ヒトの腎組織障害像との類似性検証を行なった。即ち、従来は動物疾患モデルのヒトとの類似性に関しては主に尿タンパク、血中クレアチニンなどの簡便な疾患パラメータを指標とした研究が中心であり、ヒト糖尿病性腎症において見られる組織障害との類似性についての検証はあまり重要視されていなかった。そこで、病理学的解析の手法を用いて、事前に実施したスクリーニングでヒトとの類似性が期待された GK ラットと Zucker ラットの腎組織障害を解析し、ヒト糖尿病性腎症の腎組織障害との類似性の評価と薬物評価モデル系の構築を進めた。その結果、両動物ともヒトの腎組織障害像に類似しており、評価モデル系として利用可能であることを確認できた。なお、GK ラットについては、腎障害は軽度であると言われていたが、長期飼育により糖尿病に長期間罹患させ、かつ高齢にさせることにより障害が進展し、ヒト糖尿病性腎症の組織像に類似することを新規に見出した。

第二に、ヒト糖尿病性腎症類似性が確認された動物モデルを用いて、候補薬物ベラプロストナトリウム (BPS) の糖尿病性腎症に対する有用性の評価を試みた。GK ラットならびに Zucker ラットを用いて腎組織障害ならびにパラメータ変化を解析することにより、BPS が腎障害進展抑制作用を有することを明らかにすることに成功した。その結果、BPS がヒト糖尿病性腎症に対しても有効性を示す可能を実験的に立証した。

さらに、Zucker ラットを用いた検討により、原疾患である糖尿病に対しても病態進展抑制作用を有することが示唆された。本作用のメカニズムを解析した結果、BPS の糖尿病の病態進展抑制作用には、インスリン抵抗性改善作用が関与していることが明らかとなった。すなわち、BPS は糖尿病改善作用と腎障害改善作用

を併せ持つことが示唆された。

以上の研究成果により、BPS は腎障害への直接抑制作用と原疾患である糖尿病の改善効果による間接的な腎障害抑制作用を併せ持ち、総合的にヒト糖尿病性腎症抑制作用を示すことを明らかにすることができた。また、本研究の過程でヒト糖尿病性腎症に類似した新規モデル系 GK ラットを新規に見出したことにより、ヒトにおいても有効性を示す新たな候補薬物の創薬研究および臨床開発が可能になると考えられる。

審 査 の 要 旨

本学位論文において、佐藤 奈穂子氏は、非肥満型糖尿病モデル GK ラットが長期観察によりヒト糖尿病性腎症に類似した新規モデル系として有用であることを見出し、また肥満型 Zucker ラットと組み合わせることにより、ベラプロストナトリウムがヒト糖尿病性腎症に対して、腎障害の直接抑制作用と原疾患である糖尿病の改善効果による間接的な腎障害抑制作用を併せ持つことを解明した。これは、これまで研究されてきた糖尿病性腎症治療薬開発のための検討とは一線を画し、ヒトの糖尿病性腎症に極めて類似した動物モデルの発見（開発）であり、今後、ヒト糖尿病性腎症治療薬を高確率に選択する新規評価系として広く応用できる可能性を示した。さらに、ベラプロストナトリウムについて原疾患である糖尿病改善効果を併せ持つヒト糖尿病性腎症治療薬としての可能性を示したという点で価値が高い研究を行なったといえる。

平成 28 年 1 月 27 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。