

氏名	小寺亮
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4362 号
学位授与の日付	平成23年6月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)

学位論文題目	Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes (グルカゴン様ペプチド1受容体作動薬は1型糖尿病モデルラットにおいて血糖値を低下させることなしに抗炎症作用を介して腎障害を改善させる)
--------	--

論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 松浦 栄次 准教授 松浦 徹
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) 受容体作動薬は新たな糖尿病治療薬として、インスリン分泌促進作用に加え、様々な降外作用が報告されている。腎臓に関して GLP-1 受容体の存在は確認されているが、糖尿病性腎症に対する直接的な効果については不明である。そこで、我々は GLP-1 受容体作動薬である exendin-4 の糖尿病性腎症に対する効果について検討した。Streptozotocin による1型糖尿病モデルラットに exendin-4 を腹腔内投与し観察を行った。また、GLP-1 受容体が糸球体内皮細胞とマクロファージにあることを確認し、それぞれの細胞に対する直接的な効果について検討した。その結果、exendin-4 は血糖低下作用を示さず、尿中アルブミンの低下、腎組織障害の改善を認めた。そのメカニズムとして、exendin-4 はマクロファージ、糸球体内皮細胞に存在する GLP-1 受容体を介して、マクロファージにおける炎症性サイトカインの産生を抑制し、さらに、糸球体内皮細胞における接着分子の発現を抑制し、炎症の悪性サイクルを断ち切ることによって糖尿病性腎症の進展、増悪を制御することを明らかにした。

論文審査結果の要旨

グルカゴン様ペプチド1 (GLP-1) は腎臓に存在するが、その糖尿病性腎症に対する役割は不明である。申請者は、Streptozotocin による1型糖尿病モデルラットを用いて、GLP-1 受容体作動薬である exendin-4 の糖尿病性腎症への効果を検討した。Exendin-4 の投与により糖尿病群に見られた尿中アルブミン増加は有意に抑制され、クレアチニンクリアランスも改善した。組織学的にも糖尿病性腎症(糸球体肥大、メサンギウム領域拡大、マクロファージ浸潤)は改善された。GLP-1 受容体は糸球体内皮細胞とマクロファージに発現していた。In vivo モデルおよび培養細胞を用いた検討により、Exendin-4 の作用はマクロファージ、糸球体内皮細胞に存在する GLP-1 受容体を介して、マクロファージにおける炎症性サイトカイン産生を抑制し、内皮細胞の接着分子発現を抑制するという抗炎症作用によることを示した。Exendin-4 の糸球体での薬理作用を示した意義は大きく、今後の展開が期待できる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。