

氏名	宮本 聡
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4604 号
学位授与の日付	平成24年 6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Cholecystokinin Plays a Novel Protective Role in Diabetic Kidney Through Anti-inflammatory Actions on Macrophage  
Anti-inflammatory Effect of Cholecystokinin  
(糖尿病の腎臓においてコレシストキニン(CK)はマクロファージに対する抗炎症作用を介した新規の保護効果を発揮するコレシストキニンの抗炎症作用)

論文審査委員 教授 松川 昭博 教授 松井 秀樹 准教授 水島 孝明

#### 学位論文内容の要旨

糖尿病性腎症の腎組織には細胞接着分子とマクロファージの浸潤が認められ、腎症の成因に軽微な炎症の関与が示唆される。我々は、野生型マウスに streptozotocin (STZ) で糖尿病を誘発すると、腎皮質で cholecystokinin (CCK) の発現が増加することに着目した。CCK-1 レセプター、CCK-2 レセプターのダブルノックアウトマウスに STZ を用いて糖尿病を誘発すると、野生型糖尿病マウスに比し腎における炎症関連分子の発現が増加し、腎組織障害が有意に進展した。逆に、STZ で糖尿病を誘発したラットに sulfated CCK octapeptide (CCK-8S) を持続皮下投与すると、腎における炎症関連分子の発現が抑制され、腎組織障害の進展が抑制された。さらに、CCK-8S はヒト単球様細胞に作用し、高血糖刺激による TNF- $\alpha$  の発現と CCL2 刺激による遊走を抑制した。以上より、CCK は抗炎症作用を介し腎保護作用を示すことが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

申請者のグループは、これまで糖尿病ラットモデルを用いた研究から、腎臓へのマクロファージ浸潤が腎機能障害を誘導することを報告し、糖尿病性腎症に炎症が関与することを示してきた。本研究では、streptozotocin (STZ) 誘導糖尿病モデルで腎皮質に cholecystokinin (CCK) の発現が増加することを見出し、その機能を検討した。CCK-1R/CCK-2R ダブルノックアウトマウスでは、STZ による腎障害は有意に進展した。このとき、WTマウスに比べ、腎臓での炎症関連分子の発現、マクロファージ浸潤は増加していた。CCK1RKO マウスの骨髄細胞移植で、腎障害増悪は再現された。sulfated CCK octapeptide (CCK-8S) を持続投与すると、炎症関連分子の発現とマクロファージ浸潤は軽減し、腎障害は軽減した。CCK-8S はヒト単球様細胞に作用し、高血糖刺激による TNF $\alpha$  発現と CCL2 による遊走を抑制した。以上より、CCK は抗炎症作用を介して糖尿病性腎症の保護作用を示すことを明かにした。

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。