

別記様式第 10 号（第 8 関係）

博士論文の要旨及び審査結果の要旨	
氏名	前川 麻梨子
学位	博士（農学）
学位記番号	新大院博（農）第 236 号
学位授与の日付	令和 5 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	糖尿病性細小血管合併症の病態解析と治療法の開発
論文審査委員	主査 教授・山田 宜永 副査 教授・杉山 稔恵 副査 教授・中野 優 副査 教授・太田 毅（京都大学大学院農学研究科） 副査 准教授・板野 志郎 副査 准教授・山城 秀昭
<p>博士論文の要旨</p> <p>糖尿病はインスリン分泌障害もしくはインスリン抵抗性の亢進によって細胞に糖が正常に取り込めなくなり、慢性的に高血糖となる疾患である。糖尿病患者数は世界中で年々増加の一途を辿っており、糖尿病患者の半数以上は糖尿病合併症を患っている。糖尿病の慢性合併症の中でも細小血管障害に分類される末梢神経障害、網膜症、腎症は 3 大糖尿病合併症と言われている。</p> <p>糖尿病性神経障害は TNF-α をはじめとする炎症性サイトカインによる神経障害がしびれや立ち眩みといった各種症状につながることから、第 2 章では TNF-α の産生に関わる TACE に着目し、新規 TACE 選択的阻害剤である JTP-96193 の 2 型糖尿病および糖尿病性末梢神経障害に対する薬理作用を検討した。高脂肪食誘発肥満マウスおよび 2 型糖尿病 KK-A^y マウスにおいて、JTP-96193 は脂肪組織からの TNF-α 産生量を減少させることによって、糖尿病の発症を抑制しインスリン抵抗性を改善させた。また、STZ 誘発糖尿病マウスに JTP-96193 を投与し、坐骨神経伝導速度を評価したところ、血糖値やインスリン値に影響を与えることなく、坐骨神経伝導速度の遅延を抑制した。よって JTP-96193 は細小血管合併症を伴う糖尿病の新しい治療選択肢となりうる事が考えられた。</p> <p>続いて糖尿病性腎症（DN）について検討した。薬剤開発においては、ヒトでの有効性を推定するために適切な動物モデルを選択し、ヒトの病態との関連性を判断しながら薬剤の有効性を評価する必要がある。糖尿病性腎症の疾患背景を鑑みて、第 3 章では 2 型糖尿病片腎摘出 <i>db/db</i> マウスを用いて重度糖尿病性腎臓病（DKD）を模倣したモデル動物の作製について検討した。加えて、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるロサルタンの長期投与における有効性を評価した。片腎摘出 <i>db/db</i> マウス 32 週齢以降において、UACR の上昇、糸球体の肥大、尿細管間質の線維化領域の増加などの腎臓病態の悪化が認められた。ロサルタン投与群では血圧の低下ならびに UACR の上昇抑制が認められたことから投薬量は十分であることを確認したが、尿細管間質線維化を含む病理組織学的変化については改善されなかった。これらの病態変化および本モデルにおけるロサルタンの有効性と臨床におけるロサルタンの有効性を比較した結果より、片腎摘出 <i>db/db</i> マウスが重度 DKD の動物モデルとして有用であることが示唆された。</p>	

別記様式第 10 号の 1 (第 8 関係)

第 4 章では 26 週齢および 35 週齢の片腎摘出 *db/db* マウスの腎臓のトランスクリプトーム解析によって、*db/db* マウスの腎機能重症化に影響するパスウェイの探索および DN 患者の病態進行に関わるパスウェイの類似性について解析した。両群比較の DEGs として IFN- γ シグナルや獲得免疫関連遺伝子が抽出された。WGCNA で抽出された 26 週齢と 35 週齢の間で変動が認められた module からは、糸球体構成細胞における TNF- α シグナルや NF- κ B シグナルの亢進が示唆された。PPI ネットワーク解析よりそれらシグナルのハブ遺伝子として *Cxcl16* が見出され、この module に含まれるパスウェイは DN 患者においても糸球体濾過量が低下する段階において変動していることが示された。これらの結果より、26 週齢から 35 週齢にかけて、IFN- γ 及び TNF- α によって誘導された *Cxcl16* を介したシグナルが腎線維化に繋がり病態が重症化している可能性が示唆された。以上より、片腎摘出 *db/db* マウスは糖尿病性腎症患者に対する薬剤の有効性を評価できるモデル動物と考えられた。

以上より、選択的 TACE 阻害剤 JTP-96193 は糖尿病性細小血管合併症に対して有用である可能性が示唆された。また、片腎摘出 *db/db* マウスは重度 DKD モデル動物としての有用性が示された。

審査結果の要旨

本研究は TACE 選択的阻害剤 JTP-96193 の基本的な薬理プロファイルを明らかにした後、肥満マウスおよび糖尿病マウスにおいて、脂肪組織からの TNF- α 産生量を減少させることによって、糖尿病の発症を抑制しインスリン抵抗性を改善させること並びに血糖値やインスリン値に影響を与えることなく、坐骨神経伝導速度の遅延を抑制することを明らかにした。また、片腎摘出 *db/db* マウスの病態プロファイルを把握すると共に、臨床で使用されているロサルタンの有効性についても評価することで重度 DKD モデルとして使用できる可能性を示した。さらに、腎トランスクリプトーム解析から腎症の重症化に関連するパスウェイを提示し糖尿病性腎症患者との類似性も踏まえた上でモデル動物としての妥当性を提示した。

これら研究成果は TACE 阻害剤が細小血管合併症を伴う糖尿病治療薬となりうる可能性や、片腎摘出 *db/db* マウスが重度 DKD を適応とした薬剤開発時の適切なモデル動物であることを示しており、糖尿病合併症治療薬を開発する上で、重要な学術的知見を提供している。

本研究の内容は、いずれもレフリーシステムの確立された学術雑誌に 2 件掲載されており、学術的価値が非常に高いと評価された。

よって、本論文は博士（農学）の博士論文として十分であると認定した。