

氏 名	岡 田 達 夫
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 3237 号
学位授与の日付	平成18年9月30日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学（三）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	Thiazolidinediones Ameliorate Diabetic Nephropathy via Cell Cycle-Dependent Mechanisms (チアゾリジン誘導体は細胞周期依存性メカニズムにより 糖尿病性腎症を改善する)
論文審査委員	教授 小出 典男 教授 森島 恒雄 助教授 宮崎 正博

#### 学位論文内容の要旨

チアゾリジン誘導体は peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) のリガンドで2型糖尿病患者のインスリン感受性改善剤として幅広く使用されており、アポトーシスや細胞増殖、細胞周期調整に関与している。糖尿病性腎症において特徴的に認められる G1 期細胞周期停止に対するチアゾリジン誘導体の影響について研究した。8週齢雄性 OLETF ラットにピオグリタゾンを与え、50週齢まで飼育し、インスリン治療群（INS 群）と比較した。両群において HbA1c は同程度であったが、INS 群と比べピオグリタゾン群は糸球体肥大やメサンギウム基質拡大、尿中アルブミン排泄を有意に阻止した。またピオグリタゾンは糸球体 p27<sup>Kip1</sup> 陽性細胞数を有意に減少させた。糸球体および培養上皮細胞における PPAR- $\gamma$  の発現を確認した。マウス上皮細胞を 5.5mM と 25mM グルコースの中でピオグリタゾンを添加し培養したところ、ピオグリタゾンは [<sup>3</sup>H]-thymidine の取り込み低下と [<sup>3</sup>H]-proline 取り込み増加によって示される細胞肥大を抑制し、高糖刺激による G1 期細胞周期停止 (G0/G1 期の増加と S/G2 期の減少) を解除した。ピオグリタゾンは高糖刺激による p44/42 mitogen-activated protein kinase のリン酸化を抑制し、Bcl-2 と p27<sup>Kip1</sup> タンパク量を減少させた。糖降下作用に加え、ピオグリタゾンは細胞周期依存メカニズムにより糖尿病性腎症を改善させる可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、糖尿病治療に用いられるピオグリタゾンの糖尿病腎症に対する影響を検討した研究である。糖尿病性腎症を発症する 8 週齢の OLETF ラットにピオグリタゾンを投与し、50 週齢でその効果を検討したところ、HbA1c にはインスリン投与群との間に有意差を認めなかったが、ピオグリタゾン投与群では糸球体肥大、メサンギウム基質拡大、尿中アルブミン排泄が有意に抑制されていた。さらに糸球体 p27<sup>Kip1</sup> 陽性細胞数の減少と糸球体での PPAR- $\gamma$  の発現も認められている。IFN $\gamma$  で分化誘導した培養マウス上皮細胞に対するピオグリタゾンの効果を検討したところ、糖尿病性腎症に特異的な細胞肥大が抑制されていた。さらに、高糖刺激にて G1 期細胞周期停止が解除され、p44/42 mitogen-activated protein kinase のリン酸化抑制、Bcl-2 と p27<sup>Kip1</sup> 蛋白の減少も認められている。このことからピオグリタゾンは糖降下作用に加え、細胞周期依存メカニズムにより糖尿病性腎症を改善させる可能性を示す重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。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。