

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 農 学 )	氏名	篠崎 雄一
論文題目	Studies on the acceleration of renal decline in rat models of diabetic kidney disease (ラット糖尿病性腎臓病モデルにおける腎機能低下の加速化に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>慢性腎臓病 (CKD) 患者が世界的に増加し、同時に透析患者数も増加しており、CKDの新規治療法の開発が強く望まれている。特にCKDステージG3以降のアンメット・メディカル・ニーズは高く、その病態生理学的特徴である糸球体濾過機能 (腎機能指標) の低下を示す動物モデルの開発が急務である。</p> <p>第1章では、CKDの病態と治療の現状に加えその最多原疾患が糖尿病であることを、一方で、腎機能低下を直接評価可能な動物モデルが不足していることを説明した。CKDの最多原疾患である糖尿病を背景とする糖尿病性腎臓病 (DKD) の病態を解明し、その新しい治療法や治療薬の開発を推進するために、新規動物モデルを開発することの重要性を述べ、本研究の意義と目的を提示した。</p> <p>第2章では、まず肥満2型糖尿病モデルであるSHR/NDmcr-cp (SHR/cp) ラットに片腎摘出 (UNx) を施術し、DKDモデルとしての特徴を検討した。7週齢のラットにUNxを行うことで、44週間後の51週齢で明らかなクレアチニンクリアランス (Ccr) の低下、すなわち糸球体濾過機能の低下を示し、尿タンパクと血中尿素窒素 (BUN) の増加も示した。病理組織学的解析では、糸球体硬化病変と尿細管間質の線維化を伴うことが明らかとなった。さらに、腎性貧血も認められた。</p> <p>第3章では、より短期間で糸球体濾過機能の低下を示すDKDモデルの構築を目的に、食塩高感受性が知られる肥満2型糖尿病モデル動物Spontaneously Diabetic Torii (SDT) fattyラットにUNxを行い、さらに飲水による0.3%食塩水負荷を行った。9週齢のSDT fattyラットにUNxを実施し10週齢より食塩水負荷を行うことで、13週間後の23週齢で顕著な糸球体濾過量 (GFR) の低下を認め、尿タンパク、血中クレアチニン及びBUNの上昇に加え、糸球体病変と尿細管間質病変も伴うことが明らかとなった。</p> <p>これらのモデルに対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬であるロサルタンの薬効評価では、前者に対しては病理組織学的改善を伴った腎機能改善作用が認められたが、後者に対しては部分的な腎機能改善作用がみられたのみで、病理組織学的な有効性は認められなかった。</p> <p>第4章では、本研究を総括し、臨床でのロサルタンの有効性と比較することで、UNx-SHR/cpラットはCKDステージG3a (軽度～中等度腎機能低下) を、食塩負荷UNx-SDT fattyラットは、CKDステージG3b以降 (中等度～高度腎機能低下) の特徴を有するものと考えられ、両モデルは、糸球体濾過機能 (GFRまたはCcr) を指標とした腎機能の評価可能な動物モデルであると結論付けた。</p>			

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し

審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

慢性腎臓病 (CKD) 患者が世界的に増加し、同時に透析患者数も増加しており、CKDの新規治療法の開発が強く望まれている。特にCKDステージG3以降のアンメット・メディカル・ニーズは高く、その病態生理学的特徴である糸球体濾過機能の低下を示す動物モデルの開発が急務である。本研究では、肥満2型糖尿病モデルであるSHR/cpラット及びSDT fattyラットを用いて、CKDの最多原疾患である糖尿病を背景とする糖尿病性腎臓病 (DKD) モデルの構築を行ったものであり、評価すべき点は以下のとおりである。

1. SHR/cpラットにおいて片腎摘出 (UNx) を行うことで、慢性的な糸球体濾過機能の低下を誘導できることを明らかにし、また本ラットにおけるロサルタン投与は病理組織学的改善と共に、その腎機能低下を抑制することを示すことで、UNx-SHR/cpラットはCKDステージG3aに相当する動物モデルとして有用である可能性を示した。
2. SDT fattyラットにおいてUNxに加えて0.3%食塩水を負荷することで、急速に糸球体濾過機能が低下することを明らかにし、一方、本ラットにおけるロサルタン投与の効果は限定的であることを示すことで、食塩負荷UNx-SDT fattyラットはCKDステージG3b以降に位置付けられる動物モデルとして有用である可能性を示した。

以上のように、本論文は、肥満2型糖尿病モデルSHR/cpラット及びSDT fattyラットを用いて、慢性的な、あるいは急速な糸球体濾過機能の低下を呈し、臨床CKDステージへの外挿を可能とするDKDモデルを構築し、それらの病態生理学的特徴を明らかにしたものであり、生体機構学、動物生理学、実験動物学、薬理学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士 (農学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、令和5年1月19日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士 (農学) の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降 (学位授与日から3ヶ月以内)