

氏 名	須 軽 英 仁
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学 位 記 番 号	論 農 博 第 2615 号
学位授与の日付	平 成 18 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Study of pharmacological action of SMP-534, a novel anti-fibrotic agent, in diabetic nephropathy (新規な抗線維化剤 SMP-534の糖尿病性腎症に対する薬理作用の研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 河 田 照 雄 教 授 大 東 教 授 永 尾 雅 哉

論 文 内 容 の 要 旨

Transforming Growth Factor- β (TGF- β) は多彩な機能を持つサイトカインであるが、特にプロテオグリカン、コラーゲン、フィブロネクチンなどの細胞外基質 (ECM) の産生を促進するとともに分解を抑制する性質を有することから、組織の線維化の中心的な原因、進展因子となることが知られている。TGF- β 阻害に着目した抗線維化剤の創薬研究の中から、SMP-534 なる新規の低分子化合物を見出した。本研究は SMP-534 の *in vitro*, *in vivo* における抗線維化作用を明らかにし、また糖尿病性腎症に対する SMP-534 の有効性を解析したものである。内容は以下のように要約される。

1. SMP-534 の *in vitro* および *in vivo* における抗線維化作用

ラット腎臓由来の線維芽細胞株を用いた *in vitro* の解析において、SMP-534 は TGF- β 刺激によるプロテオグリカンの産生亢進を抑制した。SMP-534 は p38 MAP (Mitogen activated protein) キナーゼの活性化の抑制等により TGF- β シグナル伝達を阻害すると考えられた。また SMP-534 は TGF- β 以外の主な増殖因子のシグナル伝達には影響しなかった。さらに *in vivo* における ECM の産生抑制作用を解析するために、糸球体に線維化を呈する Thy-1 腎炎ラットに対して SMP-534 を投与したところ、SMP-534 は用量依存的に腎皮質における ECM 蓄積の増加を抑制した。以上より SMP-534 は *in vitro*, *in vivo* いずれにおいても抗線維化作用を示すことを示した。

2. *db/db* マウスの腎病変に対する SMP-534 の作用

糖尿病性腎症の病理組織学的な特徴は糸球体の線維化であることから、SMP-534 の抗線維化作用が糖尿病性腎症に対して有効であると考えられた。そこで糖尿病性腎症モデルである *db/db* マウスに対する SMP-534 の効果について検討を行った。SMP-534 を4ヶ月間投与したところ、SMP-534 は用量依存的に腎病変のマーカーである尿中アルブミン排泄量の増加を抑制した。さらに SMP-534 は *db/db* マウスの糸球体におけるⅣ型コラーゲン、フィブロネクチンの蓄積を抑制した。SMP-534 は *db/db* マウスの血糖値に影響を与えなかったため、SMP-534 の腎病変改善作用は直接的な抗線維化作用によるものと考えられた。以上より SMP-534 のような抗線維化剤が糖尿病性腎症に対して有効であることが示唆された。

3. SMP-534 と既存治療薬ロサルタンとの併用効果

降圧剤であるアンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は糖尿病性腎症の治療に広く使用されている。抗線維化剤である SMP-534 は ARB とは異なったメカニズムで腎病変改善作用を示すので、SMP-534 と ARB の併用は、それぞれの単独投与よりもさらに効果的な腎病変の改善作用が期待できる。SMP-534 と代表的な ARB であるロサルタンとを *db/db* マウスに4ヶ月間投与したところ、SMP-534 とロサルタンの併用投与はそれぞれの単独投与と比較してより顕著に尿中アルブミン排泄量の増加を抑制した。以上より SMP-534 の糖尿病性腎症に対する腎病変の改善効果は、降圧剤であるロサルタンと併用することによりさらに顕著になることを見出した。

4. 治療的投与の検討

糖尿病性腎症は進行性かつ自覚症状の乏しい疾患であるため、臨床において診断後、治療が開始される時点では、既に腎病変がある程度確立している状態である。そこでこのような状況を想定して、腎病変が確立した状態から薬剤の投与を開始

した場合における、SMP-534 とロサルタンの併用投与の効果について検討を行った。*db/db* マウスに対して2ヶ月間薬剤を投与せずに腎病変を進行させ、その後 SMP-534 とロサルタンとの併用投与を開始し、2ヶ月間継続した。その結果、腎病変が進行した後から SMP-534 とロサルタンの併用投与を開始しても、顕著に尿中アルブミン排泄量の増加を抑制することを見出した。

以上より抗線維化剤である SMP-534 は、これまで十分な効果が得られる治療法がなかった糖尿病性腎症に対して有効な治療薬となりうることが示された。

論文審査の結果の要旨

糖尿病合併症である糖尿病性腎症は、やがては腎不全に至る深刻な疾患である。糖尿病患者数が近年急増していることから糖尿病性腎症に対する治療法の開発が切望されている。本論文は抗線維化剤である SMP-534 の糖尿病性腎症に対する有効性について多面的に解析を行ったものである。成果として評価すべき点は以下の通りである。

1. SMP-534 は特異的な TGF- β シグナル伝達阻害作用を示し、*in vitro*, *in vivo* において抗線維化作用を示すことを明らかにした。

2. SMP-534 は糖尿病性腎症モデルである *db/db* マウスに対して、腎病変のマーカーである尿中アルブミン排泄量の増加と、糸球体における ECM の蓄積を抑制することを明らかにした。

3. *db/db* マウスに対して、SMP-534 とアンギオテンシン受容体拮抗薬のロサルタンを併用すると、それぞれの単独投与より顕著に尿中アルブミン排泄量の増加を抑制することを明らかにした。

4. *db/db* マウスの腎病変が確立した後から SMP-534 とロサルタンの併用投与を開始しても、尿中アルブミン排泄量の増加を抑制することを明らかにした。

以上のように、本論文は SMP-534 のような抗線維化剤が、十分な治療法がなかった糖尿病性腎症に効果を発揮する事を見出したものであり、健康科学、生命有機化学、細胞情報学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、平成18年7月13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。