

論文審査の結果の要旨

氏名：小 熊 秀 隆

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：糖尿病モデルブタの腎組織評価及びプロレニンワクチンの有効性の検証

審査委員：（主 査） 教授 石 原 寿 光

（副 査） 教授 羽 尾 裕 之 教授 高 山 忠 輝

教授 根 東 義 明

糖尿病性腎症は、1988 年以降我が国の透析導入原因疾患の中で最多のものであり、その病態の解明、治療法の確立は喫緊の課題である。小熊氏はこの課題に取り組むために、まず *HNF1 α* 遺伝子の dominant-negative 体を膵 β 細胞に発現させたトランスジェニックブタに認められる腎障害について、糖尿病性腎症モデルとしての有用性を検証した。ブタを用いることにより、一個体において経時的に腎生検が可能であり、他のモデル動物では、得られない多くの情報が得られた。すなわち、トランスジェニックブタにおいて、血糖値の上昇と尿たんぱく排泄量の増加が認められるとともに、糸球体病変としてのメサンギウムの拡大やメサンギウム基質の増加、基底膜の二重化などが光顕像として観察された。さらに電子顕微鏡を用いた解析により、足突起の癒合など、糖尿病性腎症として矛盾のない変化が認められた。これらのことから、dominant-negative 体 *HNF1 α* 発現ブタ(*HNF1 α DN* ブタ)が、糖尿病性腎症のモデルとして適切なものであり、様々な解析に有用であることを示した。

そこで、次にこのブタ糖尿病モデルを用いて、プロレニンに対するワクチンの糖尿病性腎症に対する効果を解析した。血管作動物質と有名であり、近年では細胞のアポトーシスの制御にも関与することが明らかになりつつあるプロレニンは、腎症と同様に糖尿病性細小血管症である糖尿病網膜症の進展抑制効果を有する可能性が示唆されている。プロレニンワクチン投与した *HNF1 α DN* ブタでは、非投与の *HNF1 α DN* ブタと比較して、光顕像において糖尿病性腎症特有のびまん性変化や結節性病変が軽度であり、糸球体径の膨大化が抑制されていた。さらに、電子顕微鏡を用いた解析において、ワクチン非投与の糖尿病モデルブタでは基底膜肥厚の増悪が認められたが、ワクチン投与群では、その進行が抑制されていた。そして、全体としてワクチン投与による有害事象を認めることはなかった。

これらの成果は、糖尿病性腎症の病態の解明と新たな治療法の開発につながる貴重なものである。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 4 年 2 月 24 日