

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 東島 佳毅

本研究は糖尿病治療薬 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬の非糖尿病性糸球体腎炎に対する腎保護効果について検討することを目的とし、ラット Thy-1 腎炎モデルを用いて研究を行い、下記の結果を得ている。

1. まず始めに本モデルにおける DPP-4 阻害薬の腎保護効果について病理学的に解析したところ、第7病日において DPP-4 阻害薬, alogliptin による糸球体障害の改善傾向が認められた。病理所見と一致して、alogliptin によるタンパク尿の改善傾向も認められた。
2. 次に DPP-4 阻害薬のマクロファージ浸潤に対する影響について調べたところ、本モデルにおいて alogliptin は CD68 陽性マクロファージの腎臓への浸潤を有意に抑制した。さらにこのマクロファージ浸潤抑制効果は異なる DPP-4 阻害薬, anagliptin によっても同様に認められたことから、マクロファージ浸潤抑制は DPP-4 阻害薬に共通した効果であると考えられた。
3. DPP-4 阻害薬のマクロファージ極性に対する影響について検討を行った。CD169 (M1 マーカー) の免疫組織学的検出が技術的に困難であったため、CD163 (M2 マーカー) および CD206 (M2 マーカー) 陽性マクロファージについて評価を行ったところ、CD163 および CD206 陽性マクロファージ数は alogliptin 投与によって変化しなかった。このことから本モデルにおいて alogliptin は主に炎症性の M1 様マクロファージ浸潤を抑制する可能性が示唆された。
4. さらにマクロファージ浸潤に関わるケモカインおよびその受容体の腎臓での遺伝子発現を定量 PCR 法にて調べたところ、alogliptin は monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) および regulated on activation, normal T cell

expressed and secreted (RANTES) の発現に影響を与えなかった。一方、alogliptin 投与による chemokine (C-C motif) receptor 2、chemokine (C-C motif) receptor 5 の発現低下傾向が認められた。

5. DPP-4 阻害薬による上記マクロファージ浸潤抑制効果が GLP-1 シグナルを介しているかどうかについて検討するために、同モデルを用いて GLP-1 受容体作動薬, exendin-4 投与実験を行った。exendin-4 は腎臓への CD68 陽性マクロファージ浸潤を有意に抑制した。この時 CD163 陽性マクロファージ数の増加が認められた。

6. 最後に DPP-4 阻害薬および GLP-1 受容体作動薬のマクロファージ浸潤に対する直接の影響について調べるために *ex vivo* 細胞遊走試験を行った。その結果、exendin-4 は MCP-1 誘導性マクロファージ浸潤を用量依存性に抑制した。一方でこの効果は alogliptin では認められなかったことから、ラット Thy-1 腎炎モデルにおける DPP-4 阻害薬のマクロファージ浸潤抑制効果は GLP-1 を介した可能性が示唆された。

以上より、本論文はラット Thy-1 腎炎モデルにおいて DPP-4 阻害薬が GLP-1 依存性にマクロファージ浸潤を抑制することで腎保護効果を示すことを明らかにした。過去に非糖尿病性糸球体腎炎モデルにおける DPP-4 阻害薬の腎保護効果について検討した報告は1つもなく、本研究は非糖尿病性糸球体腎炎に対して DPP-4 阻害薬が有用となる可能性を世界で初めて報告したものであり、学位の授与に値するものと考えられる。