

## 審査の結果の要旨

氏名 小野里 マリステラ リカ

本研究は酸化ストレスの産生源として重要なNADPH oxidaseの糖尿病性腎症の発症、進展増悪における役割を検討し、NADPH oxidaseの発現を抑制することにより糖尿病性腎症の発症進展が抑制できるか検討したものであり、以下の結果を得ている。

1. ストレプトゾトシン(STZ)糖尿病ラットにおいて腎NADPH oxidaseの発現と局在を検討した。NADPH oxidaseの活性を調節するp47phoxは糸球体上皮細胞、遠位曲尿細管、macula densa, 集合尿細管、血管平滑筋、内皮細胞に発現し、糖尿病では腎組織アンジオテンシンIIの発現増加に伴い NADPH oxidase p47phoxの発現とsuperoxide産生が増加した。糖尿病性腎症初期には腎eNOS発現とNO産生が増加しているが、NOはスーパーオキシドと反応しperoxynitriteとなりNO bioavailabilityは低下する。糖尿病ラットでは腎NADPH oxidaseによる酸化ストレスの増加は糸球体を障害し尿中アルブミン排泄を増加することが示された。
2. アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)あるいはアンジオテンシン受容体AT1遮断薬(ARB)の腎NADPH oxidase発現と酸化ストレスに対する効果を検討した。ACEIおよびARB治療はp47phoxの発現を抑制し、腎組織の酸化ストレスおよびperoxynitriteの産生を有意に抑制した。ACEIおよびARBは腎酸化ストレスの抑制によりアルブミン尿を有意に減少し、AT1受容体が糖尿病の酸化ストレスによる腎障害に関与していることが示された。
3. ACEI/ARBは糖尿病性腎症の進展を完全に抑制できないので、ACEIにNOの腎保護作用を増加させる作用のあるジピリダモールを併用しその効果を検討した。ジピリダモールとACEIを併用するとフォスホジエステラーゼを抑制しNOのセカンドメッセンジャーであるcGMPの分解を抑制しNO作用を増強し、かつNADPH oxidaseの直接的抑制作用とeNOSの発現増加作用により、尿蛋白を正常化することが示された。
4. 多くの糖尿病患者は高脂血症を合併しており、高コレステロール血症が糖尿病

性腎症の酸化ストレス産生と腎障害進展に相加的効果をもたらすか検討した。糖尿病ラットに高コレステロール食を投与するとNADPH oxidaseの発現が普通食の糖尿病ラットに比べ増加し、ICAM-1発現増加から糸球体内マクロファージ浸潤が増加した。尿中過酸化脂質は普通食下では糖尿病ではコントロールに比べ上昇しているが、高コレステロール食下では糖尿病でさらに相加的に著明な増加を示した。抗酸化機構のMnSOD発現は高脂血症を合併した糖尿病の腎臓では著明に減少していることを示した。

5. Azabicyclo octyl ring構造により抗酸化作用をもつスルホニル尿素薬のグリクラジドで高コレステロール血症を伴う糖尿病ラットを治療すると酸化ストレスの産生が減少し、MnSODとeNOSの発現が回復しNO bioavailabilityが増加することを示した。グリクラジド治療はNADPH oxidase抑制とNO bioavailability増加によりICAM-1の発現を減少し、糸球体内マクロファージ浸潤を抑制し、微量アルブミン尿を改善することを示した。

以上、本論文は腎臓におけるAT1受容体を介したNADPH oxidase発現増加による酸化ストレスの増加とNO bioavailabilityの減少が糖尿病性腎障害の進展に重要な病因的役割を果していることを明らかにし、ACEIやARBによる腎アンジオテンシンIIを介したNADPH oxidaseの抑制とともに、ジピリダモールや、グリクラジドなどによる腎NADPH oxidaseの直接的抑制やラジカルのscavengeによって糖尿病性腎症の進展を抑制できることを示した。NADPH oxidaseが糖尿病性腎症の将来的に新しい治療ターゲットになることを示し、学位の授与に値するものと考えられる。