

Renoprotective effect of a novel selective PPAR α modulator K-877 in db/db mice: A role of diacylglycerol-protein kinase C-NAD(P)H oxidase pathway

牧, 俊允

<https://hdl.handle.net/2324/1928627>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	牧 俊允
論文名	Renoprotective effect of a novel selective PPAR α modulator K-877 in <i>db/db</i> mice: A role of diacylglycerol-protein kinase C-NAD(P)H oxidase pathway
論文調査委員	主 査 九州大学 教授 北園 孝成 副 査 九州大学 教授 小野 悦郎 副 査 九州大学 教授 筒井 裕之

論文審査の結果の要旨

PPAR α アゴニストによる糖尿病腎症改善効果を示唆する臨床試験が報告されているが、その分子機序は明らかにされていない。申請者らは、新規 PPAR α アゴニスト K-877 による糖尿病マウスに対する腎保護効果とその分子機序を検討した。雄性 12 週齢の *db/db* マウスに K-877 (0.5mg/kg) をそれぞれ 2 週間または 12 週間経口投与し、尿中アルブミン (A1b) 排泄量および酸化ストレス指標である尿中 8-OHdG 排泄量を測定した。また、腎組織の遺伝子や蛋白発現の解析および病理組織学的検討を行った。K-877 短期投与は、*db/db* マウスの空腹時血糖値に影響を及ぼさなかったが、血中中性脂肪値や遊離脂肪酸値を低下させた。また、*db/db* マウスで増加した尿中 A1b および尿中 8-OHdG 排泄量を有意に抑制した。ジハイドロエチジウム (DHE) 染色を用いた検討では、腎組織における活性酸素 (ROS) 産生量は K-877 短期投与により有意に改善した。腎における酸化ストレスの主な産生源である NAD (P)H オキシダーゼ-4 (NOX4) 発現量も *db/db* マウスで有意に発現が亢進していたが、K-877 短期投与で改善した。さらに、NOX4 の発現亢進の機序と考えられる PKC 活性化も有意に抑制した。単離糸球体の検討では、PKC 活性化の重要な調節因子であるジアシルグリセロール (DAG) 含量は治療群で有意に低下していた。脂質代謝関連酵素の検討では、CPT-1 や ACO 発現量は、*db/db* の治療群において有意な発現亢進を認め、また AMPK と ACC のリン酸化が亢進していた。K-877 長期投与において、尿中 A1b 排泄量の改善効果は持続しており、さらに組織学的にメサンギウム領域拡大の改善を確認出来た。腎保護効果に加えて、空腹時血糖値の有意な改善を認め、また耐糖能の悪化を部分的に抑制した。膵島インスリン含量の改善とインスリン抵抗性の改善も認めた。糖尿病腎症において PPAR α アゴニスト K-877 は、腎組織の脂肪酸 β 酸化の亢進と AMPK の活性化を介した ACC 活性抑制による脂肪酸合成抑制の機序を介して、DAG 含量を低下させ、さらに PKC-NAD (P)H オキシダーゼ活性を抑制し酸化ストレス亢進を改善することにより、腎保護に働く可能性が示唆された。またインスリン抵抗性の改善や膵臓 β 細胞障害抑制の効果は、さらに糖尿病において腎保護に有利に働く可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。