

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論文題目：

**Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, reduces microalbuminuria
in the insulin-resistant Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats**

(ホスホジエステラーゼ阻害薬シロスタゾールはインスリン抵抗性
モデルラット OLETF で微量アルブミン尿を軽減する)

氏名：当真武 

【目的】

インスリン抵抗性のある患者では尿中のアルブミン排泄量が増加していることがある。インスリン抵抗性モデル Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)ラットを用い、インスリン抵抗性とアルブミン尿との関連を検討した。

Cilostazol は抗血小板薬及び血管拡張薬として使用されている。また cilostazol は抹消の血流を増加させインスリン感受性を改善する可能性がある。Cilostazol がインスリン抵抗性を改善することにより尿中アルブミン排泄量を減少させるかどうかを検討した。

【方法】

OLETF ラットは 7 週齢から 16 週齢まで 0.1%の cilostazol を含む餌を与えた群 (cilostazol-treated OLETF)、通常の餌を与えた群 (free-access OLETF)、そして cilostazol-treated OLETF の摂食量と同量の餌を与えた群 (pair-fed OLETF)の 3 群に分けた。

コントロール・ラットの LETO ラットも 0.1%の cilostazol を含む餌を与えた群 (cilostazol-treated LETO)、そして通常の餌を cilostazol-treated LETO と同量与えた群 (pair-fed LETO)

の 2 群に分けた。

【結果】

- 1) 6 週齢から 16 週齢での各群の血糖値に差はなかった。インスリンは free-access OLETF 群と pair-fed OLETF 群で高値を示した。インスリンは cilostazol-treated OLETF 群で有意に低値を示した。
- 2) 16 週齢の尿中アルブミン排泄量は free-access OLETF 群と pair-fed OLETF 群で LETO 群に比べ有意に増加していた。Cilostazol-treated OLETF 群では pair-fed OLETF 群に比べて約 30%減少した。
- 3) 16 週齢のクレアチニン・クリアランスは pair-fed OLETF 群で LETO 群に比べ約 32%増加した。Cilostazol-treated OLETF 群では LETO 群と同レベルに改善した。
- 4) FENa は pair-fed OLETF 群で LETO 群の約半分であった。Cilostazol-treated OLETF 群では LETO 群と同レベルに改善した。

- 5) Pair-fed OLETF 群の腎皮質の TGF- β 1、ファイブロネクチンとコラーゲン (α 1) IV の mRNA の発現レベルは LETO 群に比べ有意に高値を示した。Cilostazol-treated OLETF 群では有意に減少した。
- 6) SSPG (steady-state plasma glucose) 180 分値は pair-fed OLETF 群で LETO 群に比べ高値であった。Cilostazol-treated OLETF 群では減少した。SSPG180 分値と尿中アルブミン排泄量は正の相関を示した。

【考察と結論】




OLETF ラットでは糸球体過剰濾過と微量アルブミン尿を認めた。この過剰濾過と微量アルブミン尿は TGF- β 1、ファイブロネクチンやコラーゲン (α 1) IV などの細胞外マトリックスの発現と関連していた。Cilostazol は、TGF- β 1 や細胞外マトリックス蛋白の mRNA の発現を減少させ、過剰の糸球体濾過と微量アルブミン尿を軽減した。

Cilostazol は OLETF ラットの糸球体の過剰濾過とアルブミン尿を軽減した。

(別紙様式第7号)

論文審査結果の要旨

(1)

報告番号	* 課程博 論文博	第 号	氏名	當眞 武
		審査日	平成16年8月4日	
論文審査委員		主査教授	小杉 忠誠	
		副査教授	太田 孝男	
		副査教授	酒井 哲郎	
(論文題目)				
Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, reduces microalbuminuria in the insulin-resistant Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats				
(論文審査結果の要旨)				
上記論文に関して、研究に至る背景と目的、論文の内容、研究の成果とその意義について慎重に審査し、以下結果を得た。				
1. 研究に至る背景と目的				
<p>インスリン抵抗性モデルOtsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)ラットではインスリン抵抗性と糸球体過剰濾過及びアルブミン尿とに関連があると考えられる。細胞外基質蛋白 (collagen (α_1) IVとfibronectin)の増加は糸球体過剰濾過とアルブミン尿増加に関与している。Transforming growth factor-β_1(TGF-β_1)は糖尿病性腎症において細胞外基質蛋白の増加に関与しているサイトカインである。TGF-β_1は糖尿病性腎症患者の糸球体で増加している。Cilostazolはインスリン抵抗性を改善することが報告されている。</p> <p>CilostazolはOLETFラットのインスリン抵抗性を改善し、糸球体過剰濾過と尿中アルブミン排泄量を減少させるかどうか、また糖尿病性腎症の進展に関与するサイトカインのTGF-β_1と細胞外基質蛋白 (collagen (α_1) IVとfibronectin) のmRNAの発現に影響を与えるかどうかを検討した。</p>				

- 備考 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 3 *印は記入しないこと。

2. 論文の内容

本研究で示された結果は以下の通りである。

- (1) 6週齢から16週齢での各群の血糖値に差はなかった。16週齢での血中インスリンはpair-fed OLETF群でpair-fed LETO群に比べて高値を示した。Cilostazol-treated OLETF群ではpair-fed OLETF群に比べて有意に低値を示した。
- (2) 16週齢の尿中アルブミン排泄量はpair-fed OLETF群でpair-fed LETO群に比べ有意に増加していた。Cilostazol-treated OLETF群ではpair-fed OLETF群に比べて約30%減少した。
- (3) 16週齢のCcrはpair-fed OLETF群でpair-fed LETO群に比べ約48%増加した。Cilostazol-treated OLETF群ではpair-fed LETO群と同レベルに改善した。
- (4) 16週齢のFENaはpair-fed OLETF群でpair-fed LETO群の約半分であった。Cilostazol-treated OLETF群ではpair-fed LETO群と同レベルに改善した。
- (5) Pair-fed OLETF群の腎皮質におけるTGF- β_1 、fibronectinとcollagen(α_1) IVのmRNAの発現レベルはpair-fed LETO群に比べ有意に高値を示した。Cilostazol-treated OLETF群ではpair-fed OLETF群に比べ有意に減少した。
- (6) SSPG 180分値はpair-fed OLETF群でpair-fed LETO群に比べ高値であった。Cilostazol-treated OLETF群ではpair-fed OLETF群に比べ減少した。
- (7) SSPG180分値と尿中アルブミン排泄量は正の相関を示した。

3. 研究の成果と意義

OLETFラットでは糸球体の過剰濾過と微量アルブミン尿を認めた。この過剰濾過と微量アルブミン尿は腎皮質での細胞外基質(fibronectinとcollagen(α_1) IV)の発現の増加と関連している可能性が示唆された。OLETFラットでは腎皮質でTGF- β_1 の発現が増加していた。腎皮質でのTGF- β_1 の発現増加が細胞外基質の増加を招き、アルブミン尿排泄増加を引き起こしたと考えられた。Cilostazolはインスリン抵抗性を改善し、過剰の糸球体濾過と微量アルブミン尿を軽減した。また、cilostazolは腎皮質でTGF- β_1 のmRNAの発現を減少させ、細胞外基質蛋白のmRNAの発現を減少させた。

OLETFラットでは前糖尿病状態のインスリン抵抗性を呈する時期に既に糸球体の過剰濾過と微量アルブミン尿を認めた。これとTGF- β_1 及び細胞外基質のmRNAの発現の増加と関連している可能性が示唆された。

以上により、本論文は学位授与に十分に値するものであると判断した。