

氏 名	升永 綾子		
学 位 の 種 類	博 士 (医学)		
学 位 記 番 号	第 6 0 5 号		
認 定 課 程 名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科		
学位授与年月日	平成 31 年 2 月 15 日		
論 文 題 目	閉塞性腎症におけるニコランジルの効果に関する検討		
審査担当専門委員	(主査) 杏 林 大 学	特 任 教 授	吉 野 秀 朗
	日 本 大 学	特 任 教 授	飯 野 正 光
	群 馬 大 学 教 授		村 上 正 巳

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、冠血管拡張薬として臨床的に使用されているニコランジルを用い、閉塞性腎症の腎障害に与える影響について検討したものである。

実験1では、ニコランジル投与による尿中NOの上昇、L-NAMEによるNOの減少を確認するために、SD/SPFラットを用い、DMSO腹腔内投与群(コントロール群)、ニコランジル腹腔内投与群(ニコランジル群)、ニコランジル腹腔内投与+L-NAME皮下投与群(NL群)の3群で、3日間各薬剤を投与し最終日に24時間尿を採取した。これによって、ニコランジル投与による尿中NOの上昇、L-NAMEによるニコランジル投与後の尿中NO上昇が抑制されることが確認された。

実験2では、ラットの左尿管を結紮し、結紮2日前から13日目まで薬剤を連日投与し、上述のコントロール群、ニコランジル群、NL群の3群で比較した。14日目に両側腎の摘出を行い、組織TGF- β 1、組織標本を用いて腎の線維化、尿細管アポトーシス、マクロファージの浸潤、NOSの発現を評価した。

コントロール群と比較しニコランジル群では間質線維化の減少及び線維芽細胞の有意な減少を認めた。NL群ではニコランジル群と比較し、これらの間質線維化の指標は増加した。尿細管アポトーシスは、コントロール群と比較しニコランジル群で有意に低値であった。NL群ではニコランジル群と比較し有意に高値であった。マクロファージの浸潤は、コントロール群と比較しニコランジル群では低値であった。NL群ではニコランジル群と比較し有意に高値であった。NOSの発現を検討したところ、コントロール群と比較しニコランジル群では血管内皮細胞にendothelial NOS発現の亢進を認めた。閉塞腎組織中のTGF- β 1量は、

コントロール群と比較しニコランジル群において有意に低値であった。DNA酸化ストレスマーカー（8-OHdG染色）は、コントロール群と比較しニコランジル群で有意に低値であった。閉塞腎組織のウェスタンブロット法において、コントロール群と比較してニコランジル群では酸化ストレス反応酵素の低下を認めた。

ニコランジルが血管内皮細胞におけるeNOS発現上昇に関与し、閉塞性腎症において、ニコランジルが、抗線維化作用、抗アポトーシス作用、抗マクロファージ浸潤作用を有することが確認された。

本研究は、ニコランジルがこれらの作用を介した腎保護作用を有し、閉塞性腎症の治療薬として有望であると結論づける有用な結果を示した。本論文の学術的価値は高く、博士（医学）として合格と判断した。