

氏名	白 井 仁 美
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2455号
学位授与の日付	平成15年3月25日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学(三)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats (HMG-CoA還元酵素阻害薬の多面的作用による糖尿病性腎症抑制効果)
論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 白鳥 康史 教授 梶谷 文彦

学位論文内容の要旨

HMGCoA還元酵素阻害薬（スタチン）は、脂質低下作用とは独立した機序で内皮細胞保護作用や抗炎症作用を持つことが報告されている。これまで我々は糖尿病性腎症の発症、進展において Inter cellular adhesion molecule(ICAM-1)の活性化とマクロファージの糸球体浸潤などの炎症過程が重要であることを提唱してきた。今回我々は Streptozotosin 誘発糖尿病ラットにセリバスタチンを投与し、腎症発症、進展の抑制効果を検討した。4週間のスタチン投与後、アルブミン尿、糸球体肥大は改善し、腎組織での ICAM-1 発現、マクロファージの浸潤は抑制されていた。さらに ICAM-1 の活性化因子である nuclear factor kappa B の腎組織における活性化抑制、酸化ストレスの抑制も観察された。以上よりスタチンは抗炎症効果を介して糖尿病性腎症の発症、進展を抑制することが証明された。

論文審査結果の要旨

本論文は、ストレプトゾトシン誘発性ラット糖尿病性腎症に対する、HMG-CoA還元酵素阻害薬セリバスタチンの投与効果を検討した in vivo 実験である。セリバスタチン投与が、腎糸球体血管内皮細胞の ICAM-1 発現と、マクロファージの糸球体への浸潤を抑制することによって糖尿病性腎症を抑制する可能性を示唆した意義ある研究である。本研究で、ICAM-1 発現の上昇には、転写因子 NF- κ B の活性化を伴っており、セリバスタチン投与によってその活性化が抑制されることが示された。また、酸化ストレスのマーカである 8-OhdG の糸球体発現と尿中排泄もセリバスタチン投与によって抑制されることが示された。

以上の結果から、セリバスタチンはコレステロール低下作用とは独立した機序で、酸化ストレスの軽減、NF- κ B の活性化抑制、ICAM-1 発現抑制、マクロファージ浸潤抑制などの一連の抗炎症反応を惹起する可能性が示された。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。