

氏名	丸 山 啓 輔
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 2109 号
学位授与の日付	平成12年9月30日
学位授与の要件	医学研究科生理系解剖学(一)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Methylprednisolone accelerates the resolution of glomerulonephritis by sensitizing mesangial cells to apoptosis (メチルプレドニゾロンによるメサンギウム細胞のアポトーシス感受性増加を介した糸球体腎炎の寛解促進)
論文審査委員	教授 赤木 忠厚 教授 原田 実根 教授 公文 裕巳

学位論文内容の要旨

【背景と目的】ステロイド薬は糸球体腎炎の治療に広く用いられているが、その作用機序の詳細は十分には解明されていない。転写因子NF- κ Bは炎症に関与する種々の因子の発現を制御するとともに、抗アポトーシス効果を有することが報告されている。今回我々は、ステロイド薬によるNF- κ Bの活性化抑制とアポトーシス誘導について検討し、糸球体腎炎におけるステロイド薬の作用機序の解明を試みた。【方法】ヒトメサンギウム増殖性腎炎のモデルであるラットThy-1.1腎炎モデルを作成し、糸球体の細胞数、細胞増殖、アポトーシスなどの細胞動態に与えるメチルプレドニゾロン(m-PSL)の効果をNF- κ Bの活性化とともに検討した。また培養ヒトメサンギウム細胞を用いて種々のアポトーシス誘導刺激に対するm-PSLの効果を検討した。【結果】m-PSL投与により8日目において細胞増殖の抑制と8日目、15日目においてアポトーシス細胞増加が観察され、糸球体総細胞数はコントロールと比し8日目、15日目で有意に減少した。m-PSLにより糸球体におけるNF- κ Bの活性化は抑制され、NF- κ Bにより転写制御される向炎症因子も抑制された。培養メサンギウム細胞ではm-PSL処置によりNF- κ Bの活性化が抑制され、TNF- α 誘導性アポトーシスが選択的に促進された。【結語】m-PSLはNF- κ Bの活性化を抑制することにより、メサンギウム細胞のアポトーシス感受性を増加させアポトーシスを促進し、糸球体腎炎の治療過程を促進することが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究はメチルプレドニゾロン(m-PSL)のメサンギウム細胞への影響を研究したものであり、Thy-1.1腎炎モデルにおいて、m-PSLが糸球体でのNF-KBの活性化を抑制することにより向炎症因子の発現を抑制して、メサンギウム細胞の増殖抑制とアポトーシス誘導を促進し、糸球体組織障害を改善すること、また培養メサンギウム細胞では、m-PSLはNF-KBの活性化を抑制しTNF- α 誘導性アポトーシスを促進することを明らかにしている。糸球体腎炎治療におけるステロイド薬の作用機序について重要な基礎的知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。