

氏名	余 財 亨 介
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 4099 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Methotrexate Prevents Renal Injury in Experimental Diabetic Rats via Anti-Inflammatory Actions (メトトレキセートは抗炎症作用を介して糖尿病ラットの腎障害を抑制する)
論文審査委員	教授 公文 裕巳 教授 小出 典男 助教授 松浦 栄次

#### 学位論文内容の要旨

これまで我々は、糖尿病性腎症の進展機序に炎症メカニズムが関与することを明らかにした。葉酸拮抗薬であるメトトレキセート (MTX) は抗炎症効果を持つ薬剤であり、関節リウマチなどの炎症性疾患の治療に用いられているが、最近 MTX が関節リウマチ患者の動脈硬化を抑制することが示唆されている。そこで我々は、MTX による糖尿病性腎症の進展抑制効果を、糖尿病モデル動物と培養血管内皮細胞を用いて検討した。

ストレプトゾトシンで糖尿病を誘発した SD ラットに、MTX を週 1 回腹腔内投与した。MTX 投与群は用量と投与開始時期の違う 3 群を作成し、MTX 無治療糖尿病群、非糖尿病群と合わせて計 5 群を作成し、8 週後の腎障害の進展を比較した。また、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を高ブドウ糖濃度下で培養して、NF- $\kappa$ B の活性化と intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) の発現を検討した。その結果、尿中アルブミン排泄量は糖尿病群で著明に増加したが MTX 投与群では有意に抑制された。免疫組織学的検討により、糖尿病群では糸球体内のメサンギウム基質の増加、ICAM-1 の発現亢進、マクロファージの浸潤などが認められ、Western blot による検討により ICAM-1、transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、IV 型コラーゲンの蛋白量の増加が認められた。また、糖尿病群では、定量的 RT-PCR 法により腎皮質の TGF- $\beta$  と IV 型コラーゲンの遺伝子発現の増加が認められ、Electrophoretic mobility shift assay により NF- $\kappa$ B の活性化亢進を認めた。MTX の投与により、上記の変化が有意に抑制された。一方、血管内皮細胞のヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を高糖濃度下で培養すると、ICAM-1 の発現増加、NF- $\kappa$ B の活性化を認めたが、これらの変化は MTX の添加によって有意に抑制された。

以上の結果から、MTX は高血糖による NF- $\kappa$ B の活性化を阻害することにより、内皮細胞における ICAM-1 の発現と腎組織へのマクロファージの浸潤を抑制して、糖尿病性腎症の進展を抑制することが示唆された。従って、抗炎症薬は糖尿病性腎症に対する有効な治療薬となりうることが示唆される。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、メトトレキセート (MTX) が抗炎症作用を介して糖尿病ラットの腎障害を抑制するか否かを検討したものである。糖尿病性腎症の進展に炎症メカニズムが関与することと、MTX に抗炎症効果があることから、MTX の糖尿病性腎症の進展抑制効果について、糖尿病モデル動物と培養血管内皮細胞を用いて検討した。

その結果、MTX は高血糖による NF- $\kappa$ B の活性化を阻害することにより、内皮細胞における ICAM-1 の発現と腎組織へのマクロファージの浸潤を抑制することで、腎症の進展が抑制されることを明らかにした。

抗炎症薬が糖尿病性腎症に対する有効な治療薬となりうる可能性を明らかにした価値ある業績と判断される。

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。