

氏名	橋 洋 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 4899 号
学位授与の日付	平成26年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Metallothionein deficiency exacerbates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic mice (メタロチオネインの欠損はストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスの糖尿病性腎症を増悪する)
--------	--

論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 伊藤 浩 准教授 塚原 宏一
--------	----------------------------

学位論文内容の要旨

活性酸素は糖尿病性腎症を増悪させ、メタロチオネイン(MT)は活性酸素を抑えることが報告されている。以前に我々は糖尿病ラットの近位尿細管上皮細胞でMTの発現が増加することを報告したが、実際に糖尿病性腎症においてMTは抗酸化作用や腎症の発症抑制作用があるかは依然として不明なままである。そこでMTノックアウトマウスやMTをノックダウンしたマウス培養近位尿細管上皮細胞(mProx24)を用いて、MT発現抑制により酸化ストレスや炎症、糖尿病性腎症が増悪するか検討した。

MT+/+マウスの糖尿病群と比較してMT-/-マウスの糖尿病群ではROS及び炎症性サイトカインの発現が増強された。また、腎臓間質へのマクロファージ浸潤及び尿細管間質の線維化が増加した。さらに、電子顕微鏡にて近位尿細管上皮細胞の異常なミトコンドリアの形態を明らかにした。mProx24細胞の高糖濃度条件下では、MT発現抑制群で炎症関連遺伝子が増加した。

この研究の結果により、MTは高糖濃度で誘導されるROSに対する炎症及び糖尿病性腎症を保護する上で重要な役割を果たし得ることが示唆された。

論文審査結果の要旨

申請者らのグループは、糖尿病ラットの近位尿細管上皮細胞にメタロチオネイン(MT)が発現することを報告している。MTは活性酸素を抑制することが知られおり、糖尿病性腎症におけるMTの抗酸化作用が期待できる。本研究ではMTノックアウトマウスにおける糖尿病性腎症の変化について観察した。その結果、MT欠損糖尿病マウスではROSおよび炎症性サイトカイン発現増強を確認した。免疫組織学的な検討から、糸球体での変化は軽微であったが、腎臓間質へのマクロファージ浸潤および尿細管間質の線維化の増加を認めた。近位尿細管上皮細胞にsiRNAによりMT発現を抑制すると、高糖濃度刺激下で同細胞からの炎症関連遺伝子の発現は上昇した。シグナル伝達に関わるNF- κ Bの検討は為されているが、酸化ストレスで働くMAPKへの影響は成されておらず、MT欠損マウスで見られた現象がMTの投与により改善できるか、など未検討部分もあるが、MTがROSに対する炎症および糖尿病性腎症に保護的役割を示した点は価値ある業績と認める。

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。