

氏 名 守田 美和
学位の種類 博士（医学）
学位記番号 乙第294号
学位授与年月日 平成25年1月23日
審査委員 主査 教授 小林 裕太
副査 教授 山口 清次
副査 教授 齊藤 洋司

論文審査の結果の要旨

腫瘍壊死因子 α (TNF- α)と活性酸素(ROS)は内皮細胞障害や動脈硬化進展に関与することが知られている。一方、糖尿病の微小血管障害、大血管障害合併症の発症において、終末糖化産物 (AGEs)とその受容体シグナル伝達系が重要な役割を果たしていると考えられている。そこで培養ヒト大動脈内皮細胞 (HAoEC)を用いてAGEの中でも最も毒性が強いとされるAGE3によって誘導されるTNF- α およびROS産生とそれらの相互作用および核内因子 κ B(NF- κ B)の役割について検討した。

HAoECの培養液にAGE3を種々の濃度で添加し、TNF- α 産生とROS産生の指標である8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)の変化を調べた。またフリーラジカルスカベンジャーであるTEMPOL、NF- κ B阻害薬であるPDTCの影響、TNF- α 関連薬の影響を調べた。

培養液中のTNF- α および8-OHdG濃度はAGE3添加後24時間で有意に上昇した。それらはAGEの添加量に相関した。またTEMPOL存在下ではAGE3誘導性のTNF- α 分泌は約90%阻害された。一方、PDTC存在下ではAGE3誘導性のTNF- α 分泌抑制は約10%観察された。AGE3誘導性8-OHdG産生はPDTCにより約30%抑制された。AGE3誘導性8-OHdG産生はTNF- α 阻害薬とTNF- α 中和抗体存在下では、いずれも約70%抑制された。以上から、HAoECにおいてAGEはTNF- α やROSの産生を増加させること、これらの増加にはNF- κ B活性化も一部関与していること、TNF- α 自体もROS産生に関与していることが示された。

研究成果は糖尿病性血管障害の病態機序の解明に寄与する発見であると評価できる。