

課題や Wisconsin card sorting test の成績は正常で、特定の課題成績の不良は糖尿病や肥満に伴う全般的な学習・認知機能低下では説明困難だった。また糖尿病と肥満の相乗効果は認めず、糖尿病と肥満は前頭前野機能低下に独立して関わっている可能性が示唆された。

〔結語〕

糖尿病患者は衝動抑制能が低下しており、糖尿病は肥満とは独立して前頭前野の衝動抑制機能低下に関与する可能性がある。

論文審査の要旨

2型糖尿病の治療では、生活習慣の是正が重要であるにもかかわらず、2型糖尿病患者は行動修正ができず治療中断に陥りやすい。本研究では、2型糖尿病患者（肥満/非肥満）と非糖尿病患者（肥満/非肥満）を対象に、さまざまな神経心理課題を与え、前頭前野の腹側部機能について調べるとともに、血糖インスリン、レプチン、インスリン抵抗性指数など各代謝指標との関連を検討した。その結果、糖尿病患者では GoNoGo 課題の成績が不良であり、衝動抑制を基盤とした行動修正が困難なことが示された。

本研究は、2型糖尿病患者の前頭前野機能に関する異常について、肥満とは独立したものであることを示した点で価値が高く、患者の療養指導などにも役立つものと思われる。

— 48 —

氏名(生年月日)	ボウ　ウチ　リョウ タ　ロウ 坊　内　良太郎
本　　籍	
学　位　の　種　類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第 442 号
学位授与の日付	平成 20 年 2 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当(医学研究科専攻、博士課程修了者)
学位論文題目	高糖濃度下培養ラットメサンギウム細胞における plasminogen activator inhibitor-1 発現に及ぼす angiotensin IV の影響
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第 78 巻 第 5 号 218-224 頁 2008 年
論文審査委員	(主査) 教授 岩本 安彦 (副査) 教授 新田 孝作, 高桑 雄一

論文内容の要旨

〔背景および目的〕

アンギオテンシン II (Ang II) は、糸球体内圧の亢進や細胞増殖作用などを介して糖尿病性腎症の発症や進展に関与すると考えられている。Ang IV は Ang II の分解産物であり、最近その様々な生理活性が注目されているが、腎に対する作用は不明である。一方 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) は、腎疾患モデル動物の腎において、その発現亢進が報告されているが、メサンギウム細胞における Ang IV の PAI-1 発現に及ぼす影響はこれまでに検討されていない。本研究は、高糖濃度下培養ラットメサンギウム細胞における Ang IV の PAI-1 発現に及ぼす影響について検討することを目的とした。

〔方法〕

ラット腎より糸球体を単離し、メサンギウム細胞の培養系を確立した。ラットメサンギウム細胞における Ang II, Ang IV, および高糖濃度 (25.6mM) の PAI-1 蛋白および mRNA 発現に及ぼす影響を検討し、さらに AT1, AT2 および AT4 受容体拮抗剤の効果についても検討した。PAI-1 蛋白は enzyme-linked immunosorbent assay, mRNA は reverse-transcription polymerase chain reaction 法で測定した。

〔結果〕

ラットメサンギウム細胞において Ang IV は、蛋白および mRNA レベルで PAI-1 発現を濃度および時間依存性に増加させ、その作用は等濃度の Ang II とほぼ同程度であった。高糖濃度では、両者の相加的な発現亢進がみられた。また Ang IV による PAI-1 発現は AT4 受容体拮抗剤でのみ抑制され、AT1 および AT2 受容体拮抗剤では抑制されなかった。

〔考察〕

本研究の結果から、Ang IV は腎メサンギウム細胞において AT1 受容体および AT2 受容体とは独立して、AT4 受容体を介し PAI-1 発現を増加させることが明らかとなった。また、正常糖濃度下に比べ、高糖濃度下培養では Ang IV による PAI-1 蛋白産生および mRNA 発現が相加的に増加したことから、Ang IV が糖尿病性糸球体硬化症の発症・進展に関与する可能性が示唆された。

なお Ang IV の AT4 受容体を介する PAI-1 発現亢進に至る細胞内シグナルについては今後検討する必要がある。

〔結語〕

Ang IV はメサンギウム細胞の AT4 受容体を介し、高糖濃度下の PAI-1 発現を相加的に増加させることによって、糖尿病性糸球体硬化症の発症・進展過程に関与する可能性が示唆された。

論文審査の要旨

アンギオテンシン (Ang) II の糖尿病性腎症の発症・進展に及ぼす影響については多くの知見があるが、Ang II の分解産物である Ang IV の腎における生理作用は不明な点が多い。本研究では、高糖濃度下培養したラット腎メサンギウム細胞を用いて、Ang IV の PAI-1 発現に及ぼす影響を PAI-1 蛋白と mRNA 発現の面から検討した。さらに、AT1、AT2 および AT4 受容体拮抗剤の効果も調べた。その結果、Ang IV は蛋白レベル、mRNA レベルともに PAI-1 の発現を促進することが明らかとなり、その作用は Ang II とほぼ同程度であった。また、Ang IV の PAI-1 発現は AT4 受容体拮抗剤で抑制させることが示された。

本研究は、Ang IV が高糖濃度下で PAI-1 発現を促進することを初めて明らかにしたものであり、糖尿病性腎症の発症・進展に関与する可能性を示唆した価値ある研究である。

氏名(生年月日)

セ ト グチ
瀬 戸 口キヨシ
誠

本 籍

学 位 の 種 類

博士 (医学)

学位授与の番号

甲第 443 号

学位授与の日付

平成 20 年 2 月 15 日

学位授与の要件

学位規則第 4 条第 1 項該当 (医学研究科専攻、博士課程修了者)

学位論文題目

Homeostatic proliferation is an inevitable barrier in mixed chimerism-induced tolerance induction in cynomolgus monkeys

(カニクイザルモデルを用いた混合キメラによる免疫寛容誘導と T 細胞恒常性増殖の解析に関する研究)

主論文公表誌

American Journal of Transplantation 投稿中

論文審査委員

(主査) 教授 田邊 一成

(副査) 教授 八木 淳二, 泉二登志子