

氏名(生年月日)	板橋 美津世
本籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2284号
学位授与の日付	平成16年9月17日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	The involvement of MAPK in rat peritoneal mesothelial cells under high glucose condition (高糖条件下でのラット腹膜中皮細胞における MAPK の動態)
主論文公表誌	東京女子医科大学雑誌 第74巻 第5号 264-271頁 2004年
論文審査委員	(主査) 教授 二瓶 宏 (副査) 教授 岩本 安彦, 丸 義朗

論文内容の要旨

〔目的〕

腹膜硬化症は腹膜透析の重大な合併症であり、誘因の一つとして長期にわたる腹膜への高濃度糖暴露が報告されているが、その発症機序に関しては不明な点が多い。腹膜透析液で最も高い糖濃度は4.25%であり、腹膜中皮細胞はその影響を受ける細胞である。

今回我々は、培養腹膜中皮細胞に高糖刺激を行い、mitogen-activated protein kinase (MAPK) の動態を評価した。

〔対象および方法〕

ラット腹膜中皮細胞は0.5%FCS含有DMEM培地で24時間培養した後、4%グルコースと4%マニトール刺激を行った。細胞増殖能はWST-1法を用いて測定し、上清中のfibronectin (FN) およびMAPKの変化はWestern blottingで半定量化した。FN mRNAの変化はRT-PCRで判定した。

〔結果〕

4%グルコースと4%マニトール刺激は、いずれも経時的にFN mRNAとFN蛋白を増加させた。4%グルコース刺激によるFNの増加は、培養上清中のtransforming growth factor (TGF)- β の分泌増加を伴わず、TGF- β 中和抗体の添加で抑制されなかった。4%グルコース刺激は、MAPKのうちextracellular signal-regulated kinase (ERK)とp38 MAPKを活性化し、MAPK阻害剤で4%グルコースによるFN mRNAの増加は抑制された。ERKとp38は4%マニトール刺激でも同様に活性化され、MAPK阻害剤で抑制された。

〔考察〕

これらの結果より、4%グルコース刺激によるFNの増加に、TGF- β を介さないMAPKの活性化が関与していると考えられた。同濃度のマニトール刺激でも刺激として作用した可能性が推測された。よって、高糖刺激によりMAPKが活性化、同様にMAPKの活性化やFNの増加が見られたことから、高糖刺激は浸透圧された結果として、腹膜中皮細胞によるFNの産生が亢進し、腹膜硬化が誘導されることが示唆された。

〔結語〕

ラット腹膜中皮細胞においては、高糖刺激によるMAPKの活性化が腹膜硬化に寄与していると考えられた。

論文審査の要旨

腹膜硬化症は腹膜透析の重大な合併症で、一因として腹膜が長期に高濃度の糖に暴露することが挙げられているが、詳細な発症機序は不明である。今回、培養腹膜中皮細胞に4%の高糖刺激を与え、fibronectin (FN) に関するMAPKの動態を検討した。

4%グルコースと4%マニトール刺激はいずれも経時的にFN mRNAとFN蛋白を増加させた。4%グルコース刺激では、培養上清中のTGF- β の分泌は増加せず、TGF- β 中和抗体の添加で抑制されなかった。4%グルコース刺激は、MAPKのうちERKとp38 MAPKを活性化し、MAPK阻害薬で4%グルコースによるFN mRNAの増加が抑制された。ERKとp38は4%マニトール刺激でも同様に活性化され、MAPK阻害薬で抑制された。

結論として、4%グルコース刺激によるFNの増加にTGF- β を介さないMAPKの活性化が関与し、高糖濃度ではグルコースの特異作用より浸透圧効果がより大きな影響を及ぼすことが明らかとなった。

透析治療を要する末期腎不全患者の臨床に重要な示唆を与える論文である。