

論文審査の要旨

脈圧は動脈硬化性血管障害の危険因子として注目されている。本研究では糖尿病性腎症と脈圧との関連を明らかにすることを目的に、2型糖尿病患者を対象に、外来血圧と腎症の進行、24時間血圧とアルブミン尿さらに脈圧と動脈硬化の指標について検討した。その結果、腎症の進行と加齢に伴い収縮期血圧と脈圧が上昇すること、大動脈PWVと24時間平均脈圧と正相関が認められることなどが明らかになった。

糖尿病性腎症患者における脈圧の上昇が動脈硬化性血管病変の危険因子となりうることを示した研究であり、臨床的に重要である。

38

氏名(生年月日)	和田 圭 司
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2408号
学位授与の日付	平成18年10月20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	Autoantigen Ro52 is an E3 ubiquitin ligase(自己抗原 Ro52 は, E3 ユビキチンリガーゼである)
主論文公表誌	Biochemical and Biophysical Research Communications 第339巻 第1号 415-421 頁 2006年
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 達雄 (副査) 教授 小林 横雄, 太田 博明

論文内容の要旨

〔目的〕

多くの Sjögren 症候群患者で認められる, Ro/SSA 抗体の自己抗原の一つである, Ro52 のユビキチン E3 リガーゼ機能に関する実験を行った。

〔材料と方法〕

細胞内実験は HEK293T を用いて行い, 細胞内遺伝子導入は Fugene6 を用いて行った。In vitro ubiquitination assay はバクテリア由来のリコンビナント蛋白を用いて施行した。SDS-PAGE および Western blotting は ECL detection system のプロトコールに従った。

〔結果〕

In vitro ubiquitination assay により Ro52 の自己ユビキチン化には, UbcH5B が E2 酵素として利用されていることを, 初めて発見した。

また Ro52 の in vitro のユビキチン化には, ユビキチン, E1, E2 (UbcH5B), E3 (Ro52) 酵素, の各コンポーネントが必須であることを示し, この反応が, 真の酵素反応であることを示した。

さらに Ro52 が RING-finger motif 依存性にユビキチン化が起こり, その RING-finger mutant である, Ro52 (C16A) にユビキチン化が起こらないことを示した。

またプロテアソームインヒビター MG132 を使用し, Ro52 のユビキチン化がプロテアソームでの分解に関係しないことを示した。

〔考察〕

Ro52 抗体は臨床的にはよく調査されているが, その抗原である Ro52 そのものの機能はよく知られていない。

Ro52 は RBCC (RING-finger/B-box/coiled-coil)/TRIM (tripartite motif) ファミリーに属し、他の RBCC ファミリーの TRIM58, ARD1, TRIM37 等は E3 リガーゼとしての活性があることが示されている。そこで我々は Ro52 も E3 リガーゼであるとの仮説をたて実験を行い、Ro52 が自己ユビキチン化の E3 リガーゼであることを示した。

今後の課題は Ro52 の自己ユビキチン化が、どのような機能を細胞内で果たすのか、また Ro52 のユビキチン化の基質が他にあるのかを調べることである。

〔結論〕

Ro52 が、RING-finger motif 依存性に、ユビキチン化が起こり、そのユビキチン化が E2 酵素である UbcH5B により触媒されることを示した。さらに、Ro52 のユビキチン化がプロテアーゼでの分解に関係していないことを示した。

論文審査の要旨

抗 Ro/SSA 抗体は、多くの Sjögren 症候群患者で認められる自己抗体である。その抗体は、自己抗原の 1 つであり、RING フィンガー蛋白である Ro52 を認識するが、現在 Ro52 そのものの機能については、よくわかっていない。現在までに多くの RING フィンガー蛋白が、ユビキチン E3 リガーゼとしての機能を持つことが示されている。よって本研究は、Ro52 も同様の機能を示すか調べるために行われた。

In vitro の実験はバクテリアから精製された Ro52 によって行われ、細胞内実験は、HEK293T を使用し行った。我々は、Ro52 が、RING フィンガーモチーフ依存性に、ユビキチン化が起こり、そのユビキチン化がユビキチン E2 酵素である UbcH5B により触媒されることを示した。さらに、Ro52 のユビキチン化がモノユビキチン優位でプロテアーゼでの分解に関係していないことを示した。

氏名(生年月日)	酒 田 久 美
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2409 号
学位授与の日付	平成 18 年 11 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	Relationship between macular microcirculation and progression of diabetic macular edema (黄斑部微小循環と糖尿病黄斑浮腫進展との関連性)
主論文公表誌	Ophthalmology 第 113 巻 第 8 号 1385-1391 頁 2006 年
論文審査委員	(主査) 教授 堀 貞夫 (副査) 教授 岩本 安彦, 山口 直人

論文内容の要旨

〔目的〕

糖尿病黄斑浮腫は糖尿病網膜症患者における視力障害の一因となっている。その成因は未だ明らかになっていないが、網膜毛細血管異常や血液レオロジー異常により、血液網膜柵が破綻し、網膜血管の透過性が亢進することにより引き起こされると考えられている。これらの網膜血管や血液異常により黄斑部血液速度が低下し、黄斑浮腫の発症や進展に関与している可能性がある。

本研究では、糖尿病黄斑浮腫の病態解明のため、中心窩周囲毛細血管の血流速度と、中心窩網膜厚の関連性に