

氏名	永瀬亮
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4403 号
学位授与の日付	平成25年 6月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)

学位論文題目	Phenotypic change of macrophages in the progression of diabetic nephropathy; sialoadhesin-positive activated macrophages are increased in diabetic kidney (糖尿病性腎症の進展におけるマクロファージのフェノタイプ変化；シアロードヘジン陽性活性化マクロファージは糖尿病性腎症で増加する)
--------	---

論文審査委員	教授 伊藤 浩 教授 鶴殿 平一郎 教授 柳井 広之
--------	----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

炎症は糖尿病性腎症の成因に関与するが、糖尿病の腎でのマクロファージ活性化とフェノタイプ変化は明らかでない。シアロードヘジンはマクロファージの接着分子であり、造血細胞に発現するシアル酸リガンドに結合するI型レクチンである。

ストレプトゾトシンにてSDラットに糖尿病を惹起した後24週まで、免疫組織化学を用いて糸球体における汎および組織在住マクロファージ、シアロードヘジン、MHC class II、 $\alpha$ -SMAに対する表面マーカー発現を観察、IV型コラーゲンとメサンギウム基質領域の変化も計測した。また、マクロファージにおけるシアロードヘジン発現調節のメカニズムをin vitroで評価した。

糖尿病発症後1ヶ月の糸球体においてマクロファージ数は増加し、6ヶ月まで持続した。一方、シアロードヘジン陽性マクロファージは $\alpha$ -SMA陽性メサンギウム細胞、メサンギウム基質、IV型コラーゲンの増加に並行して糖尿病発症後3ヶ月より徐々に増加した。シアロードヘジンの遺伝子発現は、ヒト培養マクロファージにおいてIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 刺激により誘導された。これらの結果より、シアロードヘジン陽性マクロファージが糖尿病性腎症の進展に寄与する可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

糖尿病性腎症はと人工透析の原因疾患として最も重要なものであり、心血管事故の関連因子としても注目されている。本研究は糖尿病性腎症の成因におけるマクロファージの活性化とそのフェノタイプの関与を1型糖尿病モデルラットで検討したものである。注目したのはマクロファージ活性化マーカーとしてのシアロードヘジンである。糖尿病発症後1か月の時点から、糸球体におけるシアロードヘジン陽性マクロファージが増加し、それは $\alpha$ -SMA陽性メサンギウム細胞、メサンギウム基質、IV型コラーゲンの増加と並行していた。さらに、培養細胞における検討から、マクロファージにおけるシアロードヘジンの発現はIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ により誘導されることが示された。高血糖状態に伴うmicro-inflammationによりシアロードヘジン陽性マクロファージが誘導され、糖尿病性腎症の発症・進展に関与するという重要な知見を得たものとして価値ある業績である。

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。