

氏名	渡邊直美
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 4370 号
学位授与の日付	平成23年12月31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 Involvement of MAPKs in ICAM-1 Expression in Glomerular Endothelial Cells in Diabetic Nephropathy
(糸球体血管内皮細胞における糖尿病状態でのICAM-1の発現とMAPK経路の関係)

論文審査委員 教授 伊藤 浩 教授 木浦 勝行 准教授 渡邊 豊彦

学位論文内容の要旨

糖尿病腎症の発症進展の要因として、慢性炎症が近年特に注目されるようになってい
る。Intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)は免疫グロブリンスーパーファミリーに属
する代表的な接着分子だが、糖尿病腎症患者の腎組織では、糸球体と間質に ICAM-1 の
発現と炎症細胞であるマクロファージやリンパ球の浸潤が認められ、腎障害の進展に重
要な役目を果たしていると考えられている。高糖濃度刺激により ICAM-1 が発現するこ
とは多数報告されているが、その発現に関わる細胞内シグナル伝達経路ははっきりして
いない。今回我々は、ヒト糸球体血管内皮細胞に高糖濃度・高浸透圧刺激を行い、時間
依存性に ICAM-1 蛋白の発現が増加することを確認した。また、同刺激にて ERKs、p38、
JNK がリン酸化されることも確認した。p38、ERKs、JNK の阻害剤を加えたところ、そ
れぞれで ICAM-1 の発現は抑制された。よって、糖尿病状態での糸球体内皮細胞におい
て、ICAM-1 の発現に3つの MAPK 経路が関与している可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

糖尿病性腎症の発症にマクロファージの浸潤が大きな役割を果たしており、
その first step が糸球体内皮細胞における接着分子 ICAM-1 の発現である。本研
究は糖尿病状態において糸球体内皮細胞に ICAM-1 が発現する経路として
MAPK が果たす役割を検討したものである。ヒト糸球体血管内皮細胞において
高血糖あるいは高浸透圧刺激を与えると ICAM-1 の発現が増加するとともに
ERKs、p38、JNK がリン酸化されること、それらの阻害剤を投与することによ
り ICAM-1 の発現が抑制されることを見出した。糖尿病性糸球体障害の初期段
階に MAPK 経路を介する ICAM-1 の発現が関与する可能性を示した価値のある
業績である。

よって、本研究者は博士(医学)の学位をえる資格があると認める。