

氏名	久代昌彦
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3292号
学位授与の日付	平成11年3月25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	Accumulation of N ^ε -(Carboxymethyl)lysine and Changes in Glomerular Extracellular Matrix Components in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rat: A Model of Spontaneous NIDDM
論文審査委員	(自然発症インスリン非依存性糖尿病モデルOtsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rat におけるカルボキシメチルリジンの蓄積と糸球体細胞外基質構成成分の変化)
論文審査委員	教授 辻 孝夫 教授 原田 実根 教授 公文 裕巳

学位論文内容の要旨

糖尿病性腎症の進展過程における細胞外基質代謝異常への glycooxidation の関与を明らかにするため、糖尿病自然発症ラット—OLETF ラットを用い、腎糸球体細胞外基質構成成分の経時的変化、TGF- β の発現、glycooxidation の結果生成される AGEs 構造物の一つである N^ε-(Carboxymethyl)lysine (CML) の局在を検討した。OLETF ラットの基底膜(GBM)では HS-PG が減少し、 $\alpha 3(IV)$ が増加することにより、charge barrier と size barrier としての機能が障害されて蛋白尿が生じると考えられた。メサンギウム領域では細胞外基質が増加しており、CML の蓄積、TGF- β の発現増加も認められた。細胞外基質の蓄積の原因として TGF- β と AGEs がメサンギウム細胞の細胞外基質産生を亢進させたことが考えられた。糖尿病性腎症の進展過程において glycooxidation が細胞外基質代謝の変化に重要な役割を果たしていることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、糖尿病性腎症の進展過程における細胞外基質代謝異常への glycooxidation の関与を明らかにするため、糖尿病自然発症ラット—OLETF ラットを用い、腎糸球体細胞外基質構成成分の経時的変化、TGF- β の発現、glycooxidation の結果生成される AGEs 構造物の一つである N^ε-(Carboxymethyl) lysine (CML) の局在を検討したものである。その結果、OLETF ラットの基底膜 (GBM) では HS-PG が減少し、 $\alpha 3(IV)$ が増加することにより、charge barrier と size barrier としての機能が障害されて蛋白尿が生じるとの考えを示唆するなど新しい知見を得ている。

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。