

培養ヒトメサングウム細胞およびヒト臍帯静脈内皮細胞における単球走化性因子のサイトカイン誘導性産生とチアゾリジン系薬剤によるその抑制

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15663

学位授与番号	医博乙第1531号
学位授与年月日	平成13年3月21日
氏 名	横 山 将 嘉
学位論文題目	培養ヒトメサングウム細胞およびヒト臍帯静脈内皮細胞における単球走化性因子のサイトカイン誘導性産生とチアゾリジン系薬剤によるその抑制
論文審査委員	主 査 教 授 小 林 健 一 副 査 教 授 馬 淵 宏 教 授 中 尾 眞 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

糖尿病、肥満、脂質代謝異常、高血圧などにおけるインスリン抵抗性は腎硬化症や動脈硬化症の危険因子と考えられており、糖尿病治療の標的の一つである。メサングウム細胞や血管内皮細胞の産生する単球走化性因子 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) は単球の遊走活性を介して動脈硬化と腎硬化症の発症に重要な役割を担っている。近年、インスリン感受性増強作用を有するトログリタゾン (Tro) はインスリン抵抗性の改善により動脈硬化や糖尿病血管障害の進展を抑止しうることが報告されている。しかし、Tro が血管構成細胞に直接的に作用し、動脈硬化症の進展を抑制しうるかどうかは明確ではない。本研究では、ヒトメサングウム細胞 (human mesangial cells, HMC) およびヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) の培養におけるサイトカイン誘導性の MCP-1 産生と Tro によるその抑制を検討した。HMC と HUVEC を 5, 50 または 500 ng/ml の腫瘍壊死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 存在下で、1 または 10 μ M の Tro 存在下、非存在下の培地で 24 時間培養し、HMC や HUVEC からの MCP-1 量を測定した。インスリン抵抗性状態や動脈硬化巣で上昇する TNF- α は容量依存性に HMC や HUVEC からの MCP-1 産生を促進した。HMC では MCP-1 産生はコントロールに比し TNF- α 刺激により 55 倍に増加した。Tro は容量依存性に TNF- α 誘導性 MCP-1 産生を抑制し、10 μ M の Tro では 49.3% に抑制した。HUVEC では MCP-1 産生はコントロールに比し TNF- α 刺激により 119 倍に増加した。Tro は容量依存性に MCP-1 産生を抑制し、10 μ M の Tro では 19.4% に抑制した。ノーザンブロット解析では、HMC および HUVEC において Tro は TNF- α 刺激により増加した MCP-1 mRNA レベルを抑制していた。Tro の分子構造はクロマン環とチアゾリジン環から成り立っている。クロマン環をもつアルファートコフェロールや、チアゾリジン環をもつクロマン環はもたないピオグリタゾンは、ともに TNF- α 誘導性 MCP-1 産生を抑制したことから、MCP-1 産生における Tro の抑制効果はクロマン環とチアゾリジン環の両者に起因するものと考ええる。今回の研究はチアゾリジン系薬剤が HUVEC や HMC からの MCP-1 産生を抑制することによって動脈硬化症や腎硬化症の進展を抑止しうる可能性を示唆する。