

ラット糖尿病性腎症モデルにおけるマトリックスメ タロプロテアーゼ-2および膜型マトリックスメタロ プロテアーゼ-1の発現

著者	清水 美保
著者別名	Shimizu, Miho
雑誌名	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査 結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
巻	平成12年7月
発行年	2000-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15563

学位授与番号	医博甲第1417号		
学位授与年月日	平成12年3月31日		
氏名	清水美保		
学位論文題目	ラット糖尿病性腎症モデルにおけるマトリックスメタロプロテアーゼ-2および膜型マトリックスメタロプロテアーゼ-1の発現		
論文審査委員	主査	教授	小林健一
	副査	教授	馬淵宏
		教授	佐藤博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) - 2 は糸球体においては主としてメサンギウム細胞から分泌され、膜型 MMP (MT-MMP) により活性化されることが近年明らかとなった。この MMP-2, MT1-MMP ならびに MMP 阻害因子 (TIMP) の糸球体細胞外基質 (ECM) 代謝における役割は未だ十分には解明されていない。本研究では糖尿病性腎症のびまん性病変と結節性病変の形成過程における MMP-2 と MT1-MMP の糸球体における発現と活性化を検討した。

研究方法：自然発症インスリン非依存型糖尿病モデルである OLETF ラットと LETO ラットに、モノクロタリン (MCT) 30mg/kg および同量の生理食塩水を36週齢より4週毎に3回投与し、50週齢まで観察した。尿アルブミンは ELISA 法にて測定した。光顕観察にてメサンギウム基質の増加を半定量化し、MMP-2, MT1-MMP 蛋白の局在を免疫染色にて検討した。さらに MMP の産生量を単離糸球体培養上清を用いたサイモグラムにて評価し、加えて MMP 活性の局在を組織内酵素活性検出法にて検討した。また単離糸球体より全 RNA を抽出し、MMP-2, MT1-MMP, TIMP-2, ファイブロネクチンの遺伝子発現を逆転写-PCR 法にて検討した。

研究成績：1) OLETF ラットでは尿アルブミンの増加を認めた。2) OLETF ラットではメサンギウム基質が増加し、MCT 投与によりメサンギウム融解、糸球体係蹄内皮細胞の腫大、結節類似病変を認めた。3) MMP-2, MT1-MMP 蛋白はメサンギウム基質増生部のメサンギウム細胞を中心に発現し、MCT 投与によりこれらはさらに増加した。4) 糸球体培養上清中に活性型 MMP-2 である 62kDa の酵素活性を認め、MCT 投与によりこれはさらに増加した。組織上では MCT 投与 OLETF ラットのメサンギウム領域に MMP 活性を認めた。5) 糸球体での MMP-2, MT1-MMP, TIMP-2, ファイブロネクチンの遺伝子発現も増加し、MCT 投与によりこれらはさらに増加したが、なかでも MMP-2 発現がより亢進していた。

以上の成績より MMP-2, MT1-MMP は糖尿病性腎症のびまん性病変と結節性病変の形成過程で糸球体において産生、活性化されており、糸球体 ECM の修復への関与が示唆された。これらの知見は進行性腎障害における糸球体硬化の進展機序を考えるうえで重要な基礎的観察であり、腎臓病学に資するところが大きいものと評価された。