

Induction of reactive oxygen species from isolated rat glomeruli by protein kinase C activation and TNF- α stimulation, and effects of a phosphodiesterase inhibitor

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード: 作成者: 小池, 伸彦 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19306

学位授与番号	乙第 1642 号		
学位授与年月日	平成 20 年 1 月 16 日		
氏 名	小池 伸彦		
学位論文題目	Induction of reactive oxygen species from isolated rat glomeruli by protein kinase C activation and TNF- α stimulation, and effects of a phosphodiesterase inhibitor (プロテインキナーゼ C 活性化および TNF- α によるラット単離腎糸球体からの活性酸素誘導とホスホジエステラーゼ阻害薬によるその制御機構)		
論文審査委員	主 査	教 授	山岸 正和
	副 査	教 授	中尾 眞二
			山本 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

糖尿病腎症は糖尿病三大合併症のひとつで、進行すると腎不全に至る可能性がある。糖尿病腎症の治療方針としてエビデンスに基づく集約的治療が薦められ糖尿病腎症の寛快、退縮も可能となりつつある。

ところで糖尿病合併症進展機序の一因として酸化ストレスの役割が注目されている。腎糸球体は食細胞で見られるように NADPH oxidase (Nox) により活性酸素種 (ROS) を発生する機構を有する。今回、高血糖で活性化される PKC やインスリン抵抗性に関連する TNF- α が、腎糸球体からの ROS 生成にどのような効果を有するか、およびそれらの ROS 生成に至る情報伝達経路を検討した。一方、シロスタゾールは糖尿病モデルラットの尿中アルブミン排泄抑制効果を有するとの報告がある。シロスタゾールで増加する cAMP はレドックス環境改善効果を有することよりシロスタゾールは高血糖が及ぼす酸化ストレス亢進を是正し糖尿病腎症を改善する可能性を考えた。

ウイスター系ラットより単離した腎糸球体を PMA や、TNF- α で刺激し ROS 産生量を化学発光法により測定した。10 μ g/ml の PMA により腎糸球体はピーク値で 136 ± 1 cpm/mg \cdot protein (mean \pm SEM) の ROS を発生した。一方その ROS 産生は PKC 阻害剤の H-7, Nox 阻害剤のジフェニレンヨードニウムによりほぼ 100% 抑制され、PI-3 キナーゼ阻害剤のウォルトマンニンによっても約 80% 抑制された。また腎糸球体を TNF- α (10 ng/ml) にて刺激し、その後 20 分間の総化学発光量を測定したところ、 283 ± 5.8 count/mg \cdot protein の ROS 産生を認めた。その TNF- α 誘導性 ROS 産生は種々のシグナル伝達抑制物質により抑制されたが、抑制の程度は PMA 刺激時とは異なっていた。

シロスタゾール 100 μ M は、PMA 誘発 ROS 産生を 78 ± 2 % 低下させ、10 nM - 100 μ M の範囲でその抑制効果は容量依存的であった。また α -トコフェロールと比較して抑制効果は有意に強かった。さらにシロスタゾールの ROS 抑制効果はウォルトマンニンと相加的ではなかった。

以上より腎糸球体で PKC は PI-3 キナーゼ依存性ならびに非依存性経路を介し Nox を活性化し、ROS 生成を誘導すること、シロスタゾールは糖尿病で活性化される PKC の PI-3 キナーゼ依存性経路を PI-3 キナーゼのレベルで制御し酸化ストレスの亢進を阻止し、糖尿病腎症の進展を阻止しうる可能性が示唆された。

以上、本研究は糖尿病腎症と Nox 由来 ROS の関与、ならびにシロスタゾールによる腎糸球体の ROS 制御機構を示した論文で学位に値すると評価された。