

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1179 号	氏名	安藤 亮太郎
審査担当者	主査	山田研太郎	(印)
	副主査	福本義弘	(印)
	副主査	足達 寿	(印)
主論文題目： Involvement of advanced glycation end product-induced asymmetric dimethylarginine generation in endothelial dysfunction (血管内皮障害における AGEs と ADMA の関係)			

審査結果の要旨 (意見)

糖尿病腎症による腎不全は、血管内皮の NO 産生能が障害され、動脈硬化性疾患のリスクが極めて高いことが知られている。本研究は腎不全期の糖尿病腎症患者の血中終末糖化産物 (AGEs) レベルが NO 産生阻害作用を持つ asymmetric dimethylarginine (ADMA) 濃度と相関することに注目し、培養細胞を用いた研究によって、ADMA を分解する DDAH-II の転写を AGEs が抑制することにより、ADMA 濃度を上昇させることを明らかにしたものである。近年増加している糖尿病腎症患者の心血管疾患の発症機序に関する新たな知見であり、学位授与にふさわしい研究である。

論文要旨

動脈硬化のイニシャルステップとして内因性 NO 合成阻害物質 Asymmetric dimethylarginine (ADMA) は重要であり、また動脈硬化を促進する物質として Advanced glycation end products (AGEs) が知られている。しかしながら、それらのクロストークについては未だ明らかでない。そこで、本研究では末期の糖尿病性腎症患者における ADMA と AGEs の相関について検討した。さらに、培養血管内皮細胞を用いてその機序についても検証した。ヒト血漿中の ADMA 濃度は AGE 濃度と正相関を示し、血管内皮機能と逆相関した。培養血管内皮細胞において AGEs は濃度依存性に reactive oxygen species (ROS) を増加させ、ADMA 代謝酵素である dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) - II - mRNA およびその酵素活性を低下させた。なお、これらは N-acetylcysteine の投与により抑制された。以上の結果より、末期の末糖尿病性腎症において蓄積した AGEs は、ROS の産生、DDAH 活性の抑制を介して ADMA を増加させる可能性が示唆された。