

論文審査の要旨

報告番号	総研第	号	学位申請者	Sahar Ghavidel Darestani
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	井戸 章雄	副査	大石 充
	副査	堀内 正久	副査	井上 博雅

Association between changes in the mRNA expression of platelet-activating factor receptor in peripheral blood mononuclear cells and progression of diabetic nephropathy.

(末梢単核白血球の血小板活性化因子受容体(PAFR)遺伝子発現変化と糖尿病性腎症の進展との関連)

糖尿病性腎症の進展は腎不全すなわち血液透析導入の最も頻度の高い原因である。一方、心筋梗塞や脳卒中といった動脈硬化性疾患の極めて高いリスクになることが知られている。なぜ、糖尿病性腎症の進展と動脈硬化性疾患が関連するのかは興味深いが、著者らは糖尿病患者の横断的観察研究において末梢単核白血球(PBMCs)の血小板活性化因子受容体(PAFR)の mRNA 発現が 1)糖尿病性腎症の進行度、特にアルブミン尿の程度と密接に関連すること、2) 血管内皮機能と負の相関を示すこと、3)脳卒中などの動脈硬化性疾患の合併と関連することを明らかにした。本研究では PBMCs の PAFRmRNA 発現が腎症進展の原因となっているか、また PAFRmRNA 発現を誘導している因子は何かを明らかにするため、86名の糖尿病患者のフォローアップ研究を行ない以下の知見を得た。

- 1) 観察開始時にはアルブミン尿と PAFRmRNA 発現の間に有意な関連を認めたが、観察開始時の PAFRmRNA とアルブミン尿の進展には関連を認めなかった。また、観察開始時のアルブミン尿の程度とその後の PAFRmRNA 発現の変化にも関連を認めなかった。
- 2) 観察開始時の臨床データおよび治療内容と PAFRmRNA 発現の変化には関連を認めなかった。
- 3) しかしながら、観察期間中の PAFRmRNA 発現の増加はアルブミン尿の増加と有意な正の相関を示した。また、顕性アルブミン尿を示す患者では PAFRmRNA 発現の変化は eGFR の低下とも有意に相関した。

以上の結果から、PBMCs の PAFRmRNA 発現は糖尿病性腎症の進展と共通した因子により調節を受けていることが示された。PBMCs では PAFR 遺伝子が転写因子 NF- κ B で調節されることや他の遺伝子の発現変化から炎症がその共通因子として重要と考えられた。以上、本研究はヒト PBMCs にて PAFRmRNA 発現の変化が糖尿病性腎症の進展と関連することを初めて明らかにした研究であり、学位論文として十分な価値を有するものと判定した。