

氏名(本籍)	あさ くら ゆかり 朝倉由加利(鳥取県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 乙 第 1,413 号		
学位授与年月日	平成10年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	医 学 研 究 科		
学位論文題目	糖尿病における血管障害の成因と治療に関する基礎的、臨床的研究		
主査	筑波大学教授	医学博士	杉下 靖 郎
副査	筑波大学教授	薬学博士	相良 悦 郎
副査	筑波大学教授	理学博士	坂内 四 郎
副査	筑波大学教授	医学博士	渡邊 照 男
副査	筑波大学助教授	医学博士	山口 巖

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

1995年の厚生省の発表では、日本に約600万人の糖尿病患者が存在すると推定される。糖尿病患者にみられる血管障害は、糖尿病性細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)と、動脈硬化症である糖尿病性大血管障害の2つに大別される。糖尿病性大血管障害に基づく脳、心、腎の血管合併症による死亡は、糖尿病に基づく全死亡率の50%に達し、近年重大な問題となっている。本研究の目的は、糖尿病性血管障害、即ち、大血管障害と細小血管症の発症、進展の原因を明らかにすることである。本研究では糖尿病におけるインスリン抵抗性に見られる高インスリン血症、高血糖や高血糖状態により血管平滑筋細胞(以下SMCとする)がどのような障害を受け、機能を変化させたかを研究した。

(方法)

第2章では臨床研究として虚血性心疾患をもつ糖尿病患者88例と非糖尿病患者117例に対して行われた経皮的冠動脈形成術(以下PTCAとする)における再狭窄率と血糖コントロールの関連についての検討を行った。第3章では、基礎的研究としてPTCA後の再狭窄と糖尿病性大血管障害の進展にはSMCの増殖が大きな役割を果たしていることに注目し、SMCについて検討を加えた。培養ラットSMC培養系を用い平滑筋細胞の増殖、遊走と細胞内Ca²⁺に対するインスリン、血小板由来増殖因子(以下PDGFとする)の影響Ca²⁺拮抗剤Benidipine hydrochlorideと抗アレルギー剤Tranilastについて検討を加えた。

(結果)

臨床研究の結果、1) PTCA後の再狭窄率とDM有無の関連について、PTCA施行1年以内の再狭窄率は全体で37%であり、DM群は43%と非DM群32.5%に比しやや高率であったが有意ではなかった。2) PTCA後の再狭窄率とDMコントロール状態の関連について、DMコントロール状態から対象をGood群、Fair群、Poor群に3群に分類すると再狭窄率はそれぞれ、37%、40%、75%で、Poor群は他群に比べ再狭窄率は有意に高率であった。各群で脂質や血圧に有意差はみとめられなかった。3) DMコントロール不良群ほど再狭窄の多いことが示唆された。4) インスリン治療群は、SU剤治療群とほぼ同様のコントロール状態でありながら、再狭窄の多い傾向を示した。基礎的研究の結果、1) 培養ラットSMCはインスリン、PDGFの添加によりDNA合成が有意に

増加した。その増加を Benidipine は、 10^{-7} M で濃度依存的に抑制した。Tranilast は、PDGF による SMC の DNA 合成増加を 10^{-4} M で抑制した。Tranilast は、insulin による SMC の DNA 合成増加を 3×10^{-3} M で濃度依存性に抑制した。2) SMC は PDGF の添加により遊走能が有意に増加した。その増加を Benidipine は 10^{-6} M で抑制した。3) Benidipine は、PDGF 及びインスリンによる SMC 細胞内遊離 Ca^{2+} 上昇を有意に抑制した。4) パッチクランプ法により、Tranilast は SMC の L 型 Ca^{2+} チャンネル及び受容体作動型非選択性陽イオンチャンネルを阻害することが示された。

(考察)

以上から本研究で得られた結果は、血糖コントロールの正常化が、糖尿病性血管障害発症および進展を予防するために重要なものであることを示唆している。現在 Ca^{2+} 拮抗剤として使用される Benidipine が SMC に対する PDGF とインスリンの作用に抑制的に働き、糖尿病性血管障害および動脈硬化症に対し予防的に働くことが示唆された。また現在抗アレルギー剤として使用されている Tranilast が SMC に対する PDGF とインスリンの作用に抑制的に働き、糖尿病性血管障害および動脈硬化症に対し予防的に働くことが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

糖尿病が、大血管障害である動脈硬化と、細小血管症を来すことはよく知られている。本研究では、それらの発症・進展について研究した。

臨床的に経皮経管冠動脈形成術後の再狭窄率は、糖尿病を有する例で高いことを示した。又、培養ラット血管平滑筋細胞におけるインスリン添加による DNA 合成の増加その他の所見を得た。

糖尿病における血管障害の成り立ちに関する研究として、基礎および臨床の両面から検討したものとして意義あるものと思われる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。