

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士（医学）      氏名 三次 有奈

審査担当者	主査	教授	清野	研一郎
	副査	教授	坂本	直哉
	副査	教授	筒井	裕之
	副査	教授	石田	晋

### 学位論文題名

コントロール良好な2型糖尿病における NET レベルと  
高グルコースによる NET 誘導経路

( Circulating NET levels in well-controlled  
type 2 diabetes and pathway involved in high-dose glucose-induced NET formation )

この研究の目的は、コントロール良好な糖尿病患者の血中 NETs レベルを MPO-DNA 複合体として測定し、臨床パラメータとの関連を明らかにすること（実験 1）、高濃度グルコースにより NETs 形成が亢進するメカニズムを明らかにすること（実験 2）であった。結果は、血清中の MPO-DNA 複合体レベルは 2 型糖尿病患者で健常者に比べて高い傾向にあり、罹病期間、BMI、随時血糖値、尿アルブミン/クレアチニン比、AST、ALT といった臨床パラメータと正の相関を示していた。高濃度グルコースに暴露した好中球にポリオール代謝経路に関わるアルドース還元酵素の阻害薬を添加した場合、強く NETs の形成が阻害された。高血糖により誘導される NETs の形成亢進はアルドース還元酵素阻害剤により抑制される可能性、また血清中 MPO-DNA 複合体の量はコントロール良好な 2 型糖尿病患者における微小血管障害のリスクを反映するバイオマーカーのひとつとなる可能性が示唆された。

審査にあたり、筒井教授から実験 1 でサンプル数が少ない理由について質問があったが、研究期間が限られていたためとの回答であった。坂本教授からは 2 型糖尿病患者における IL-6 や高感度 CRP などの炎症マーカー、また 3 大細小血管合併症と血清中の NETs 量との相関について質問があったが、解析していないとの回答であった。石田教授からはグルコース以外の NET を誘導する内因性物質について質問があり、健常者の内因性物質で NETs を誘導するものは知られていないとの回答であった。ヒト糖尿病での大血管障害と NETs の関連をしめした大規模 study があるかとの質問には、まだないと申請者は答えた。ポリオール系、PKC 系以外の酸化ストレス経路の検討はまだしていないとのことであった。主査から、MPO-DNA 複合体がなぜエラスターゼなどよりも NETs を直接的に反映するといえるのかという質問に対して、申請者は血中の NETs 断片は MPO と DNA の複合体として存在することからより直接的なマーカーであるというのは研究者のなかでは一般的な概念だと回答した。

この論文は、2 型糖尿病における NETs の役割について臨床パラメータとの相関及びそのメカニズムを明らかにした点で高く評価され、今後の治療法や診断法の開発へ応用されることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。