

氏名	佐藤 稔
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 2140号
学位授与の日付	平成13年3月25日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学(三)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Renal Interstitial Fibrosis Is Reduced in Angiotensin II Type 1a Receptor-Deficient Mice (アンジオテンシンII 1a型受容体欠損マウスでは腎間質線維化が抑制される)
論文審査委員	教授 岡田 茂 教授 辻 孝夫 教授 公文 裕巳

#### 学位論文内容の要旨

【背景と目的】慢性糸球体疾患の予後が糸球体病変の程度より以上に尿細管間質病変の程度と良く相関することが報告され、尿細管間質病変が注目されるようになったが、その機序に関しては十分に解明されていない。血管作動性物質であるアンジオテンシンII (AII) は間質細胞の細胞外基質増加作用などを有し、尿細管間質病変形成に関与していると考えられる。今回我々はAIIの1a型受容体を介した刺激が尿細管間質線維化病変に及ぼす影響を、アンジオテンシン type 1a 受容体 (AT1a) 欠損マウスにUUOモデルを作成することにより検討した。【方法】AT1a欠損マウスとワイルド(AT1a+/+)マウスに腎間質線維化モデルである尿管結紮モデルを作成し、間質線維化面積、間質コラーゲン発現、マクロファージ浸潤について検討した。また、TGF- $\beta$  遺伝子発現、転写因子NF- $\kappa$ B活性についても検討した。【結果】AT1a+/+マウスでは、経時的な間質線維化と浸潤マクロファージ数の増加を認めた。しかしAT1a-/-マウスにおいては間質線維化は抑制されており、間質コラーゲン発現、マクロファージ浸潤も有意に抑制されていた。AT1a+/+マウスで認められたTGF- $\beta$  遺伝子発現、NF- $\kappa$ Bの活性化は、AT1a-/-マウスに於いては有意に抑制されていた。【結語】AII-AT1a系は腎間質線維化の進展過程においてTGF- $\beta$  発現、NF- $\kappa$ B活性化を介し、促進的に働いていることが明らかとなった。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、アンジオテンシン type 1a 受容体(AT1a)欠損マウスに腎間質線維化モデルである尿管結紮モデルを作成し、間質線維化面積、間質コラーゲン発現、マクロファージ浸潤について検討したものである。その結果、AT1a 欠損マウスにおいては間質線維化は抑制されており、間質コラーゲン発現、マクロファージ浸潤も有意に抑制されており、TGF- $\beta$  遺伝子発現、NF- $\kappa$ Bの活性化も有意に抑制されていた。このことにより AII-AT1a 系は腎間質線維化の進展過程に抑制されていた。このことにより AII-AT1a 系は腎間質線維化の進展過程において TGF- $\beta$  発現 NF- $\kappa$ B 活性化を介し、促進的に働いていることが認められ、腎間質の線維化機構に新たな知見を加えたものである。

よって、本研究は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。