

氏名	喜 多 村 真 治
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 号
学位授与の日付	平成16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	Transforming Growth Factor- β_1 Induces Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Murine Proximal Tubular Epithelial Cells （マウス腎臓近位尿細管上皮細胞においてTGF- β_1 はVEGF産生を誘導する）
論文審査委員	教授 白鳥 康史 教授 谷本 光音 教授 公文 裕巳

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor:VEGF）は、脈管形成と血管透過性亢進を促進する強力な内皮細胞マイトジェンである。VEGFは腎臓の再生過程に関与する事や、腎臓尿細管上皮細胞において分泌されることが判明しており、また尿中 VEGF 排出はさまざまな糸球体腎炎の腎障害進行過程において増加する事が報告されている。しかし、腎臓尿細管上皮細胞において VEGF の発現調節をなしているメカニズムは、完全には解明されていない。

本研究において、我々はマウス腎臓近位尿細管上皮細胞株（mProx24）を使用し、VEGF発現調節因子の検討を行った。mProx24は恒常的に VEGF を発現しており、主要アイソフォームは、RT-PCR法で検討した所 VEGF164と VEGF120であった。各種刺激因子：アンギオテンシンII、transforming growth factor- β_1 （TGF- β_1 ）、リポ多糖体(LPS)、インターロイキン1、インターロイキン10、インターフェロンを含むさまざまな刺激を加え、mProx24から分泌される培養上清中の VEGF 濃度を ELSA 法にて検討した所、TGF- β_1 のみ用量依存的に有意に VEGF 濃度レベルを増加させた。TGF- β_1 の経路を検討するため、anti-TGF- β_1 抗体にての中和抑制では TGF- β_1 誘導された VEGF 発現を約70%抑制した。そのシグナル経路も検討するため、プロテインキナーゼC（PKC）特異的抑制剤の抑制実験を行った所、有意に TGF- β_1 によって誘導された VEGF 発現を抑制した。

これらの結果は、PKC経路を通して調整される近位尿細管上皮細胞の VEGF 発現に関して TGF- β_1 の役割を示した。この調節機構は、腎障害における尿細管間質性病変の進行に関連するものと推測された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、マウス腎臓近位尿細管上皮細胞株（mProx24）を使用し、VEGF発現調節因子の検討を行った。アンギオテンシンII、transforming growth factor β_1 （TGF- β_1 ）、リポ多糖体(LPS)、インターロイキン1、インターロイキン10、インターフェロンの刺激を加え、mProx24から分泌される培養上清中の VEGF 濃度を ELSA法にて検討した所、TGF- β_1 のみ用量依存的に有意に VEGF 濃度レベルを増加させた。TGF- β_1 経路を検討するため、anti-TGF β_1 抗体にての中和抑制では TGF- β_1 誘導された VEGF 発現を約70%抑制した。そのシグナル経路も検討するため、プロテインキナーゼC(PKC)特異的抑制剤の抑制実験を行った所、有意に TGF- β_1 によって誘導された VEGF 発現を抑制した。

これらの結果は、PKC経路を通して調整される近位尿細管上皮細胞の VEGF 発現に関して TGF- β_1 の役割を示した。この調節機構は、腎障害における尿細管間質性病変の進行に関連するものと推測される。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。