

氏名	來山浩之
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 3232 号
学位授与の日付	平成18年9月30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	Regulation of Angiogenic Factors in Angiotensin II Infusion Model in Association With Tubulointerstitial Injuries (アンジオテンシンIIの持続注入モデルでの腎尿細管間質障害における血管新生関連因子の調節)
論文審査委員	教授 谷本 光音 教授 小出 典男 助教授 草野 研吾

学位論文内容の要旨

血管内皮細胞上に発現する受容体 Tie-2 には angiopoetin (Ang) 1, 2 が結合する。Ang1 が Tie-2 に結合すると血管周皮細胞 (pericyte) と内皮細胞の接着が促進され新生血管が安定化・成熟する。Ang2 は Ang1 と競合的に Tie-2 に結合し、pericyte と内皮細胞の接着が loose となり発芽的血管新生 (sprouting) が起こる。アンジオテンシン-II (A-II) は主に 1 型 (AT1) 受容体を介して進行性腎障害の進展に深く関与する一方、近年レニンアンジオテンシン系が腎臓の発生、維持にも重要な役割を果たし、また、A-II が血管新生調節に関与することが報告されている。A-II を持続投与することにより腎尿細管間質障害を来たすことが広く知られているが、今回我々はウェスタンブロッティング法、免疫染色などにより AT1R 及び AT2R を介した血管新生関連因子 VEGF, Ang1, Ang2 並びに受容体である Flt-1, Flk-1, Tie-2 の腎における発現変化を検討した。今後 VEGF, Ang1, 2 等の調節に関与する A-II 受容体下流のシグナル伝達経路のさらなる解明により、新たな治療戦略の開発が期待される。

論文審査結果の要旨

本研究は Angiotensin II 持続注入モデルにおける腎尿細管間質障害の系において、VEGF や Ang1 といった血管新生関連因子とその受容体発現が誘導されること、さらにこれらを介して尿細管間質病変が形成されることを示している。今後は、Angiotensin II 受容体以下のシグナル伝達経路への研究の発展が示唆され、腎尿細管間質障害の治療標的分子の検索にとっても重要な知見を得たものとして価値ある業績と認めます。

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。