

氏名	那須達世
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 4045 号
学位授与の日付	平成21年12月31日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Vasohibin-1, a negative feedback regulator of angiogenesis, ameliorates renal alterations in a mouse model of diabetic nephropathy  
(血管新生negative feedback制御因子Vasohibin-1によるマウス糖尿病性腎症進展制御効果の検討)

論文審査委員 教授 山本 和秀 教授 大塚 愛二 准教授 那須 保友

#### 学位論文内容の要旨

糖尿病性腎症早期にて、糸球体係蹄数・腎での血管新生促進因子VEGF発現が増加し、血管新生機序の関与が示唆される。Vasohibin-1(VASH-1)はVEGF等の刺激下で主として内皮細胞より発現誘導され、血管新生のnegative feedback制御を司る。

今回、Streptozotocin誘発1型糖尿病モデルにVASH-1発現Adenovirus vector (AdhVASH-1)を静脈内投与し、早期糖尿病性腎症進展抑制効果について検討した。

早期糖尿病性腎症における糸球体過剰濾過・糸球体肥大・アルブミン尿・メサンギウム基質増加・糸球体内皮細胞領域増加・単球浸潤が、そして腎皮質でのTGF- $\beta$ 1, MCP-1, RAGE発現増加, VEGFR2リン酸化がAdhVASH-1投与群で有意に抑制された。VASH-1は高糖濃度条件下での培養メサンギウム細胞からのMCP-1, TGF- $\beta$ , RAGE発現増加、並びに培養糸球体内皮細胞におけるVEGFR2リン酸化を有意に抑制した。

血管新生制御因子Vasohibin-1による、糖尿病性腎症進展制御効果が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

Vasohibin-1(VASH-1)はVEGFの刺激により内皮細胞より発現誘導され、血管新生のnegative feedbackを司る。糖尿病性腎症では腎症早期の段階で、糸球体における血管新生の現象が認められるが、この論文ではアデノウイルスベクターを用いてhVASG-1を過剰発現させ早期糖尿病性腎症の抑制効果を検討した。その結果、糸球体過剰濾過、アルブミン尿、メサンギウム基質増加、単球浸潤が有意に抑制された。また腎皮質でのTGF- $\beta$ 1, MCP-1, RAGEの発現を抑制し、VEGFR2のリン酸化を抑制されていた。VASH-1は、高糖濃度における培養メサンギウム細胞からのTGF- $\beta$ 1, MCP-1, RAGEの発現増加、培養糸球体内皮細胞におけるVEGFR2リン酸化を有意に抑制した。以上より、この論文はVASH-1が内皮細胞ならびにメサンギウム細胞に対する直接作用により、糖尿病性腎症の進展制御効果を有することを示唆した価値ある業績であると認める。

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。