

氏 名	益田 加奈
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 5 8 5 3 号
学 位 授 与 の 日 付	平成30年12月27日
学 位 授 与 の 要 件	医歯薬学総合研究科 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	Deletion of pro-angiogenic factor vasohibin-2 ameliorates glomerular alterations in a mouse diabetic nephropathy model (血管新生促進因子vasohibin-2欠損は、糖尿病性腎症マウスモデルにおける糸球体変化を改善させる)
論 文 審 査 委 員	教授 大橋俊孝 教授 塚原宏一 准教授 渡邊豊彦

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

血管新生は糖尿病性腎症早期の糸球体変化に関与しており、その過程で糸球体内のVEGF発現が上昇する。VEGF-Aは糸球体ポドサイトで産生、分泌され、内皮細胞に作用し、糸球体構造や機能を維持する上で必要であり、VEGF-Aの阻害は糖尿病性腎症を改善し得る一方で、糸球体内皮傷害を引き起こす懸念がある。Vasohibin-2(VASH2)は新規の血管新生促進因子であり、本研究では内因性VASH2発現の糖尿病性腎症の進展への関与を検討した。糖尿病で誘発される尿中アルブミン排泄は、VASH2欠損マウスにおいて有意に抑制された。VASH2欠損マウスでは糖尿病による糸球体内の毛細血管領域やメサンギウム基質の増加も抑制されたが、腎VEGF-A発現には差がなかった。VASH2は糸球体内でメサンギウム細胞に局在する可能性が示唆されたが、培養ヒトメサンギウム細胞におけるVASH2ノックダウンは高ブドウ糖刺激によるIV型コラーゲン産生増加を抑制し、メサンギウム細胞におけるVASH2発現が糖尿病性腎症の進展に関与することが示された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

血管新生は糖尿病性腎症早期の糸球体変化に関与しており、その過程で糸球体内のVEGF発現が上昇する。Vasohibin-2 (VASH2)は新規の血管新生促進因子であり、糖尿病性腎症の進行に関与する可能性がある。

本研究では、内因性VASH2の欠損が糖尿病性腎症の進行に与える影響について動物モデルと培養細胞を用いて検討を行なった。糖尿病で誘発される尿中アルブミン排泄はVASH2欠損マウスに置いて有意に抑制された。本研究により、内因性VASH2の発現は、糸球体内皮細胞のVEGFシグナルやメサンギウム細胞の細胞外基質を産生させ、糖尿病性腎症の進行に関与し、新たな治療標的となる可能性が示唆された。

委員からは、VASH2とVASH1の作用の違いに関する、機能メカニズムの違いに質問が集中した。受容体が未だに不明であるが治療標的となり得るため、今までの知見と今後の展望を含めて回答した。

本研究は、糖尿病性腎症の進行メカニズムに関して、重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

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。