

氏 名 斎 藤 大 輔  
授 与 し た 学 位 博 士  
専 攻 分 野 の 名 称 医 学  
学 位 授 与 番 号 博乙第 4363 号  
学 位 授 与 の 日 付 平成 23 年 6 月 30 日  
学 位 授 与 の 要 件 博士の学位論文提出者  
(学位規則第4条第2項該当)

学 位 論 文 題 目 Amelioration of renal alterations in obese type 2 diabetic mice by vasohibin-1, a negative feedback regulator of angiogenesis  
(血管新生negative feedback制御因子Vasohibin-1による2型糖尿病マウスにおける腎症進展抑制効果の検討)

論 文 審 査 委 員 教授 公文 裕巳 教授 山本 和秀 准教授 小阪 淳

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Vasohibin-1(VASH-1)は血管新生促進因子VEGF-A等の刺激により内皮細胞より産生される血管新生抑制因子で生体内での血管新生のnegative feedbackを司る。糖尿病性腎症早期に糸球体係蹄数・腎でのVEGF-A発現が増加し、血管新生機序の関与が示唆される。また、糖尿病性腎症の進展におけるpodocyte(足細胞)障害の関与が報告されている。

今回、肥満2型糖尿病モデルマウス(*db/db*マウス)にVASH-1発現Adenovirus vector(AdhVASH-1)を静脈内投与し糖尿病性腎症進展抑制効果について検討し、さらにマウス培養podocyteを用いてVASH-1による直接的なpodocyte保護作用についても検討した。

*db/db*糖尿病対照群にて糸球体過剰濾過・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・単球浸潤等が観察され、腎皮質でのVEGF-A、TGF- $\beta$ 1、MCP-1発現が増加したがAdhVASH-1投与群にて有意に抑制された。また、糸球体内のnephrin・ZO-1発現異常およびdesmin・FSP-1陽性podocyte数増加がAdhVASH-1群で有意に抑制された。一方、VASH-1は培養podocyteにおいて高糖濃度条件下でのVEGF-A発現増加を濃度依存性に抑制し、nephrin・ZO-1・P-cadherinの発現低下、desmin・FSP-1の発現増加を有意に抑制した。血管新生制御因子Vasohibin-1による糖尿病性腎症進展抑制効果が示唆された。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、肥満2型糖尿病モデルマウス(*db/db*マウス)におけるVasohibin-1(VASH-1)発現Adenovirus(AdhVASH-1)投与の糖尿病腎症進展抑制効果を検討したものである。また、同時にマウス培養podocyteを使用してVASH-1による直接的なpodocyte保護作用についても検討を実施した。その結果、*db/db*糖尿病マウスで観察される糸球体過剰ろ過、メサンギウム基質増加などとともに認められた腎皮質でのVEGF-A、TGF- $\beta$ 、MCP-1の発現等が、AdhVASH-1投与により有意に抑制された。また、VASH-1は高濃度の条件下で培養podocyteでのVEGF-A発現増加を抑制するという成績が得られた。

本研究結果より、血管新生制御因子Vasohibin-1による糖尿病腎症進展抑制効果が示された価値ある業績と判断される。

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。