

氏名	山本佳彦
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 4157 号
学位授与の日付	平成18年12月31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	Tumstatin Peptide, an Inhibitor of Angiogenesis, Prevents Glomerular Hypertrophy in the Early Stage of Diabetic Nephropathy (血管新生阻害因子Tumstatin peptideは早期糖尿病性腎症における糸球体肥大を抑制する)
論文審査委員	教授 公文裕巳 教授 大塚愛二 助教授 草野研吾

#### 学位論文内容の要旨

Tumstatin (IV型コラーゲンの alpha3 鎖の NC1 ドメイン) は血管新生を抑制する。早期糖尿病性腎症において糸球体過剰濾過・糸球体肥大が観察されるが、糸球体内皮細胞数の増加・糸球体係蹄の伸長等の血管新生様変化が報告されている。また、糖尿病動物モデルにて抗 VEGF 抗体による糸球体肥大抑制効果も報告され糖尿病性腎症の進展における血管新生誘導因子 VEGF の関与が示唆されている。STZ 誘発 1 型糖尿病マウスを用い Tumstatin Peptide の早期糖尿病性腎症における糸球体肥大抑制効果を検討し、血管新生調節に関与する VEGF, Angiopoietin-1 (Ang1), -2 (Ang2) 等の発現変化を、そして尿蛋白濾過障壁維持に重要な役割を果たす糸球体上皮細胞スリット膜の構成蛋白 nephrin の発現変化を検討し作用機序を解析した。STZ 誘発糖尿病マウスに連日 Tumstatin Peptide (1 mg/kg) の腹腔内投与を行った。2 及び 3 週間後に 24 時間クレアチニンクリアランス・アルブミン尿・糸球体容積の測定及び腎組織の CD31・F4/80・nephrin 免疫染色を行い評価した。また、western blot にて腎での VEGF, flk-1, Ang1, Ang2, tie-2 の発現変化を検討した。Tumstatin peptide 投与により有意なアルブミン尿・糸球体肥大・過剰濾過の抑制効果が認められた。対照糖尿病マウスに比して tumstatin peptide 投与群では CD31 陽性糸球体係蹄数の増加及び F4/80 陽性単球/マクロファージ浸潤の増加、VEGF・flk-1・Ang2 発現増加の抑制効果を認め、また nephrin 発現回復効果が観察された。

Tumstatin peptide は血管新生関連因子・nephrin 発現制御を介して糸球体肥大・アルブミン尿等を抑制し、早期糖尿病性腎症において治療効果を有する可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、血管新生阻害因子 Tumstatin peptide (IV型コラーゲンの alpha3 鎖の NC1 ドメイン) が早期糖尿病性腎症における糸球体肥大を抑制するかどうかを検討したものである。STZ 誘発 1 型糖尿病マウスを用いて、VEGF、Angiopoietin-1, -2 等の発現変化、ならびに nephrin の発現変化を解析した。

その結果、Tumstatin peptide は血管新生関連因子、nephrin 発現抑制を介して糸球体肥大、アルブミン尿等を抑制し、早期糖尿病性腎症において治療効果を有する可能性のあることを独自に示し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。