

氏名	岡崎 祐子
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 4187 号
学位授与の日付	平成19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	Enhanced TGF- β /Smad signaling in the early stage of diabetic nephropathy is independent of AT1a receptor (糖尿病性腎症の早期においてTGF- β /Smadシグナル伝達系はAT1a受容体非依存性に増強している)
論文審査委員	教授 大江 透 教授 成瀬 恵治 准教授 高橋 英夫

学位論文内容の要旨

アンジオテンシン II (AII) と transforming growth factor- β (TGF- β) は糖尿病性腎症 (DN) の病態に深く関与している。AIIは糸球体メサンギウム細胞と尿細管上皮細胞を含む腎構成細胞において TGF- β 産生を誘導する。TGF- β 受容体I型およびII型 (TGF- β RIおよび TGF- β RII)は糖尿病腎において発現が亢進している。この実験の目的はAII 1a型受容体欠損マウス (AT1a^{-/-}) を用いて早期 DN において TGF- β 系の調節におけるAIIの役割を解明することである。AT1a^{-/-}マウスにストレプトゾトシン (STZ)を注射して DN を誘発し、TGF- β 1、TGF- β RI, II 及び Smad の発現を調べた。マウスは高血糖に導入後 10 日目、20 日目に屠殺した。TGF- β RI, RII の発現は免疫組織的染色及び RT-PCR 法により、TGF- β 特異的 Smad シグナルは EMSA 法とウエスタンブロット法により検討した。免疫組織染色においては TGF- β RI, RIIともに糖尿病を誘発された野生型マウスの腎糸球体内構成細胞と細動脈血管壁に発現が認められた。RT-PCR では TGF- β RIと RIIの mRNA も同様に発現が亢進していることが示された。糖尿病発症後 Smad2 と Smad4 のタンパクレベルは腎皮質で減少しており、一方核内の Smad3/4 複合体は増加した。TGF- β 受容体の発現は糖尿病の AT1a^{-/-}と AT1a^{+/+}マウスともに増強した。AT1a^{-/-}マウスでは Smad シグナルもまた増強していた。以上より少なくとも AT1a^{-/-}モデルマウスにおいては、AT1a によって誘導される系を完全に遮断することは、早期 DN における TGF- β /Smad 系の発現亢進に対してほとんど影響を及ぼさないことが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

本研究は、早期糖尿病における transforming growth factor- β の調節におけるアンジオテンシン II の役割を、アンジオテンシン II 1a 型受容体欠損マウスにストレプトゾトシンを注射して糖尿病を誘発して検討したものであるが、早期糖尿病における transforming growth factor- β の調節におけるアンジオテンシン II の役割に関して重要な知見を得たものとして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。