

|         |                                    |
|---------|------------------------------------|
| 氏名      | 大谷 寛之                              |
| 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 3456 号                         |
| 学位授与の日付 | 平成19年6月30日                         |
| 学位授与の要件 | 医歯学総合研究科病体制御科学専攻<br>(学位規則第4条第1項該当) |

|        |  |
|--------|--|
| 学位論文題目 | Antagonistic effects of bone morphogenetic protein-4 and -7 on renal mesangial cell proliferation induced by aldosterone through MAPK activation<br>(アルドステロンにより誘導される腎メサンギウム細胞の増殖メカニズムとBMPによる抑制効果の研究) |
|--------|--|

|        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 論文審査委員 | 教授 公文 裕巳 教授 成瀬 恵治 准教授 大橋 俊孝 |
|--------|-----------------------------|

#### 学位論文内容の要旨

アルドステロン (Aldo) は様々な機序により腎障害を惹起することが明らかとなってきた。今回、マウス由来メサンギウム細胞 SV40 MES13 を用いて Aldo とアンジオテンシン II による細胞増殖作用および BMP による腎保護効果を検討した。MES13 にはミネラルコルチコイド受容体 (MR)、AT1 受容体、BMP シグナル分子の発現を認めた。Aldo は濃度反応性に MES13 増殖を刺激し、ERK1/2・SAPK/JNK リン酸化を認めた。Aldo によるこれらの作用は、eplerenone および転写・翻訳阻害剤で抑制されることから、MR を介した genomic 効果と考えられた。一方 BMP-4, -7 は Smad1,5,8 のリン酸化を早期より増強し、MES13 増殖を濃度反応性に抑制した。また BMP-4, -7 は Aldo 刺激による ERK1/2・SAPK/JNK のリン酸化と細胞増殖を抑制するとともに MR の発現を減弱した。MAPK 阻害剤処理による検討では、MES13 増殖には ERK1/2・SAPK/JNK のリン酸化が重要であると考えられた。一方 Aldo による ALK-3、BMP-4, -7 の発現抑制と抑制性 Smad6 の発現亢進を認めた。このように、BMP は Aldo による MES13 増殖を抑制すること、また BMP と Aldo のシグナル伝達系には機能的なクロストークの存在する可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、マウス由来メサンギウム細胞 SV40 MES13 を用いてアルドステロンとアンジオテンシン II による細胞増殖作用および Bone Morphogenetic Protein (BMP) による腎保護効果を検討したものである。本実験系においてアルドステロンは濃度反応性に MES13 増殖を刺激し、ERK1/2・SAPK/JNK リン酸化を認めた。一方、BMP は MES13 増殖を濃度反応性に抑制した。MAPK 阻害剤処理による検討などを含めて、相互の関連性を種々解析した。

その結果として、BMP はアルドステロンによる MES13 増殖を抑制すること、また、BMP とアルドステロンのシグナル伝達系には機能的なクロストークが存在する可能性を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。