

審査の結果の要旨

氏名 高野 秀樹

本研究は糖尿病腎症の進展に関与すると予測される糸球体修復機構を明らかにするため、ストレプトゾトシン(STZ)の投与による糖尿病ラットに糸球体毛細血管傷害を惹起した系を用いて、血管増殖因子の変化を含めた病理学的な解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 糖尿病存在下では、腎組織修復過程において、血糖、尿量の速やかな上昇に加え、糸球体傷害後の尿蛋白の持続、尿素窒素上昇が示され、腎機能障害遷延を認めた。
2. 光学顕微鏡所見から、糖尿病存在下では、糸球体傷害後の腎組織修復の遅延していることが示された。さらに、JG12での免疫染色を用いた毛細血管動態についての検討では、糖尿病下での糸球体毛細血管網の修復遅延が示された。これらの結果から、糖尿病下の腎組織修復過程で、腎毛細血管形成不全が示唆された。
3. Thrombomodulin、 $\alpha$ SMAとPCNAを用いた免疫二重染色を行ったところ、糖尿病存在下での修復毛細血管数の減少、メサンギウム活性の修復初期での低下、及び増殖内皮細胞、活性化増殖メサンギウム細胞の初期での低下、修復後期での残存が示された。これらの結果から、糖尿病下の腎組織修復過程での内皮細胞、メサンギウム細胞の増殖不良が、糸球体硬化病変形成に関与する可能性が示唆された。
4. 電子顕微鏡下で、糖尿病存在下での腎組織修復過程で、内皮細胞の腫大と解離、毛細血管腔の狭小化を含む未成熟血管の新生が示された。これらの結果から、糖尿病下での、腎毛細血管成熟不全が示唆された。
5. デスミン、ED-1染色を用いて免疫染色を行ったところ、糖尿病存在下での腎組織修復過程で、糸球体傷害上皮細胞の残存、糸球体内マクロファージ浸潤の残存が示され、糸球体内の局所での炎症遷延が示唆された。
6. 血管増殖因子であるVEGF (Vascular endothelial growth factor)の変化を、蛍光抗体法、単離糸球体を用いたWestern blotで比較したところ、糖尿病下での腎組織修復過程で、修復初期でのVEGF低値による血管新生の不良を認めた。また、修復後期でのVEGFの産生亢進を伴う不完全な血管修復の持続が、糖尿病下の糸球体修復不良に関連している可能性が示唆された。
7. 血管成熟因子であるAngiopoietin-1 (Ang-1)の変化を、蛍光抗体法、Western blotで比較し、糖尿病下での腎組織修復過程で、Ang-1の持続低値が示された。さらに、成熟抑制因子であるAngiopoietin-2 (Ang-2)の変化も観察し、修復後期で

糖尿病下では、血管制御因子の変化とともに、微小血管傷害後の糸球体の修復過程が遅延していることから、糖尿病性腎症の進展には、微小血管傷害だけではなく、修復不良が関与していることが示唆された。さらに、傷害後の内皮細胞増殖とメサンギウム細胞活性化の持続、傷害後のマクロファージの残存、上皮細胞傷害の持続が、糖尿病性腎症の硬化病変の進展に関連している可能性が示唆された。糖尿病存在下の腎修復機転の検討は、本研究が初めてであり、今後の糖尿病性腎症の解明、有用な治療法の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。