

学位授与番号：甲 1053 号

氏 名：隅山 昌洋

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 12 月 27 日

学位論文名：

Forced expression of vascular endothelial growth factor-A in podocytes decreases mesangial cell numbers and attenuates endothelial cell differentiation in the mouse glomerulus.

（マウス糸球体上皮細胞における VEGF-A 強制発現がメサンギウム細胞及び糸球体内皮細胞の発生に及ぼす影響の検討）

学位論文審査委員長：教授 岡部正隆

学位論文審査委員：教授 大橋十也 教授 大野岩男

論 文 要 旨

氏 名	隅山 昌洋	指導教授名	横尾 隆
<p>主論文 Forced expression of vascular endothelial growth factor-A in podocytes decreases mesangial cell numbers and attenuates endothelial cell differentiation in the mouse glomerulus. (マウス糸球体上皮細胞における VEGF-A 強制発現がメサンギウム細胞及び糸球体内皮細胞の発生に及ぼす影響の検討) Suyama Masahiro, Miyazaki Youichi, Matsusaka Tajiri, Sugano Naoki, Ueda Hiroyuki, Kawamura Tetsuya, Ogura Makoto, Yokoo Takashi. Clinical and Experimental Nephrology、2017 ; [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s10157-017-1450-5</p>			
<p>要旨</p>			
<p>【背景】 糸球体上皮細胞由来の VEGF は内皮細胞の遊走と増殖に不可欠である。一方で糸球体上皮細胞における過剰な VEGF は糸球体係蹄の虚脱を招くことが報告されているが、その機序の詳細は解明されていなかった。</p>			
<p>【方法】 過剰 VEGF が糸球体細胞に与える影響を評価するため、糸球体上皮細胞での VEGF 発現を誘導可能な遺伝子改変マウスを Tet-on システムを用いて作成した (Podocin-rtTA/TetO-Vegf164 マウス)。</p>			
<p>【結果】 VEGF 発現を誘導した Podocin-rtTA/TetO-Vegf164 マウスの糸球体の肉眼的および顕微鏡的な観察ではボウマン嚢と尿細管内に著明な出血を認め、内皮下腔の開大を伴った糸球体内皮細胞の増加を認めた。さらに、内皮細胞の小孔形成不全と PV-1 異常発現も認めた。メサンギウム細胞数は VEGF 誘導によって明らかに減少しており、そのために糸球体係蹄の陥入不全が生じていた。糸球体における PDGFR-B 発現は、野生型と比較して Podocin-rtTA/TetO-Vegf164 マウスで変化が認められなかったが、メサンギウム細胞のリン酸化 PDGFR-β の染色性は有意に低下していた。</p>			
<p>【結論】 糸球体上皮細胞での VEGF 発現亢進は、メサンギウム細胞における PDGFRβ シグナリングの阻害を介したメサンギウム細胞の減少を引き起こし、結果として糸球体係蹄の虚脱を招いていることが明らかになった。</p>			

学位論文審査結果の要旨

平成29年12月6日、大橋十也教授、大野岩男教授のご臨席のもと、公開学位審査会を開催し、隅山氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を行いました。席上、

- ・ VEGFを過剰発現した意図は何か？
- ・ メサンジウム細胞にVEGF受容体は発現しているのか？
- ・ VEGFの発現量にばらつきはないのか、あるのであればPhenotypeに違いはないのか？
- ・ 糖尿病性網膜症におけるVEGFの過剰との類似性は見られたか？病態に類似性はあるか？
- ・ VEGFのノックアウトマウスと今回の過剰発現のマウスの表現型の比較から、糸球体形成におけるVEGFの役割をどう考えているのか？
- ・ リン酸化PDGF受容体とPDGF受容体の免疫染色に染色される細胞に違いがあるが、何をコントロールにして評価したのか？
- ・ 糸球体基底膜の構成タンパク質に変化は見られなかったが、分布のパターンが異なる原因は何か？
- ・ VEGFの過剰発現により内皮細胞が未熟なまのようなようであるが、小孔の形成との関係はどう考えるか？
- ・ 表現型としての血管透過性の変化と小孔の有無の関係はどう考えるか？
- ・ 糸球体係蹄の引き込みの異常は内皮細胞が未熟だからではないのか？
- ・ VEGFがメサンジウム細胞の分化に寄与しているかどうかを証明するためにどのような追加実験が必要と考えるか？

など多くの質問がありましたが、隅山氏はいずれの質問に対しても、主論文に記載しなかった観察結果や過去の文献での記載を引用しながら回答いたしました。

その後、大橋十也教授、大野岩男教授と慎重に審議した結果、本論文は、腎糸球体の正常発生と維持におけるVEGFの役割解明とこれを標的とする分子標的薬の副作用対策に有益な情報を齎らし、学位論文として十分価値があるものと認めた次第です。尚、Thesisに誤字と修正すべき文言があったため修正を依頼し、後日審査委員長が修正を確認しました。