

～砂田賞～



那須 達世

略 歴

昭和53年10月28日生
平成15年3月 愛媛大学医学部卒業
平成21年12月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科修了
平成17年8月 岡山大学病院腎臓・糖尿病・内分泌内科 医員
現在に至る

研究論文内容要旨

本邦にて慢性腎臓病の進展により末期腎不全から血液透析・腹膜透析に至る患者数は増加の一途をたどっており、2008年末には28万人超に至る。さらに、透析導入の原疾患では糖尿病性腎症が第1位となっており、同症進展抑制のための有効な治療法の開発が急務である。

糖尿病性腎症では、早期に糸球体過剰濾過/肥大、メサンギウム基質増加や微量アルブミン尿を呈し、最終的に糸球体硬化から末期腎不全に到る。その早期の段階で、糸球体係蹄数の増加等の「血管新生」様現象が認められ、血管新生促進因子vascular endothelial growth factor (VEGF) の関与が報告され、網膜症との類似点が指摘されている。

今回、1型糖尿病マウスモデルを用い内在性血管新生抑制因子Vasohibin-1 (VASH-1) による早期腎症進展抑制効果について検討した。Streptozotocin (STZ) 投与により1型糖尿病モデルを作成し、高血糖を確認後、VASH-1発現アデノウイルスベクター (AdhVASH-1) もしくは対照としてAdLacZを尾静脈内投与 (2週後に再投与) した。AdhVASH-1投与後2週間の時点でも、血清中及び肝組織におけるhVASH-1発現が、AdLacZ投与群に比して有意に増加していた。4週後の時点でSTZ投与による高血糖・体重減少はAdhVASH-1投与群にて対象群と有意差を認めなかったが、腎肥大・アルブミン尿増加が有意に抑制された。さらに、糸球体肥大・メサンギウム基質増加・単球浸潤・糸球体内皮細胞領域増加がAdhVASH-1投与群にて有意に抑制された。一方、線維化促進因子TGF- β 、ケモカインMCP-1、終末糖化産物AGE受容体RAGEの発現増加が、AdhVASH-1投与群にて有意に抑制された。高糖濃度条件下での培養マウスメサンギウム細胞における上記因子の発現増加がVASH-1蛋白添加により濃度依存性に抑制され、VEGFもしくは高糖濃度刺激下での培養糸球体内皮細胞におけるVEGFR-2リン酸化がVASH-1蛋白添加により濃度依存性に抑制された。

血管新生制御因子Vasohibin-1による、内皮細胞・メサンギウム細胞への直接作用を介する早期糖尿病性腎症の進展制御効果が示唆された。