

Vascular endothelial growth factor-C ameliorates renal interstitial fibrosis through lymphangiogenesis in mouse unilateral ureteral obstruction

長谷川, 祥子

<https://hdl.handle.net/2324/1931793>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	長谷川 祥子			
論文名	Vascular endothelial growth factor-C ameliorates renal interstitial fibrosis through lymphangiogenesis in mouse unilateral ureteral obstruction			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	江藤 正俊
	副査	九州大学	教授	小田 義直
	副査	九州大学	教授	筒井 裕之

論文審査の結果の要旨

腎間質線維化は、慢性腎疾患の最終的な共通経路である。リンパ管の増殖は、ヒト腎疾患や他の線維化疾患において認められており、このことは、リンパ管新生が腎疾患の進行または抑制に関連することを示唆している。しかし、リンパ管が増殖する意義については完全に解明されていない。著者らは、一側尿管結紮(UUO)モデルを用いて、マウス腎臓における血管内皮増殖因子(VEGF)-Cのリンパ管新生、炎症、線維化に対する効果を検証した。

UUOマウスでは、尿細管間質性腎炎と線維化に伴って、リンパ管の有意な増殖を認めた。次に、浸透圧ポンプを用いてUUOモデルマウスに組換えヒトVEGF-Cを連続的に投与した(UUO+VEGF-C群)。毛細血管数は両群で同様だったが、リンパ管新生は、溶媒のみを投与した対照群と比較してUUO+VEGF-C群で有意に増加した。浸潤マクロファージの数、炎症性マクロファージ、トランスフォーミング増殖因子- β 1は、対照群と比較してUUO+VEGF-C群で減少した。その結果、腎間質線維化はUUO+VEGF-C群で減弱した。培養リンパ管内皮細胞において、VEGF-Cの添加は、リンパ管内皮細胞(LEC)の細胞活性、細胞増殖および血管細胞接着分子-1のような接着因子の発現を増加させた。これらの所見は、リンパ管新生の誘導が腎間質における炎症および線維化を改善することを示唆している。以上の結果より、LECにおけるVEGF-Cシグナル伝達経路の亢進は、腎間質線維化の治療戦略となり得ると思われた。

本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについてもほぼ適切な回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。