

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 磯尾直之

近年、糸球体腎炎の発症と進展に酸化ストレスの関与が考えられるようになってきている。本研究では、生体内で抗酸化作用をもつ物質の一つとして、過酸化リン脂質を水解する血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ (PAF-AH) に注目し、糸球体腎炎のモデル動物である SHC-ラットにアデノウイルスベクターを用いて PAF-AH 蛋白を過剰発現させ、腎病変に対する影響を検討するものであり、下記の結果を得ている。

1. ヒト分泌型 PAF-AH(sPAF-AH) cDNA を含むアデノウイルス(AdPAF-AH)を作成し、これを 12 週齢雄 SHC-ラットに 1.6×10^{12} 粒子/個体で尾静脈より投与したところ、3 日後に血漿 sPAF-AH 活性は投与前の約 500 倍に上昇し、ウェスタンブロット法にても血漿で sPAF-AH 蛋白が明瞭に検出された。AdPAF-AH 投与後 3 日の血漿の FPLC による解析では、sPAF-AH 活性は HDL 画分に一致して認められ、他の画分には認められなかった。
2. 24 時間尿蛋白は AdPAF-AH 投与群で減少し、逆に増加したコントロール群との間に明らかな有意差を認めた。腎組織像は、コントロール群では糸球体の硝子化を認めたが、AdPAF-AH 投与群では硝子化は軽度であった。

3. 免疫組織染色法により、AdPAF-AH 投与群の肝臓および腎臓で sPAF-AH 蛋白が検出されたが、sPAF-AH 蛋白量が最大になるのは、肝臓では血漿と同様 AdPAF-AH 投与後 3 日であるのに対し、腎臓では投与後 1 週であった。腎臓で sPAF-AH が検出されたのは糸球体の血管系蹄に沿った部位であり、組織学的な観察により、主に内皮細胞であるとみられた。アデノウイルスベクターを経静脈投与で用いた遺伝子導入法では、目的遺伝子は主に肝臓で発現し、腎臓その他の臓器での発現はわずかであるとされており、主に肝臓で発現した sPAF-AH 蛋白が腎臓に輸送され、局所的に蓄積され、糸球体に対する効果を発揮したことが示唆された。

以上、本研究は糸球体腎炎の発症と進展の機序に酸化ストレスが強く関与していること、また生体内で抗酸化作用をもつ物質の投与により、糸球体病変を改善させる可能性があることを示した。アデノウイルスベクターを用いた腎臓への遺伝子導入は従来困難とされてきたが、本研究は、肝臓で発現させた目的の蛋白を腎臓に輸送させるという、全く新しい手法での遺伝子治療のモデルとなっており、将来、遺伝子治療の応用範囲がさらに広がる可能性があることを示している。また、本論文を含む最近の幾つかの文献から、HDL が sPAF-AH を含む一群の抗酸化物質の輸送担体として働いている可能性が示唆されるが、本研究はこのように血管生物学の新しい展開に寄与するところもまた大であり、学位の授与に値するものと考えられる。