

審査の結果の要旨

氏名 篠崎俊宏

本研究はモノクローナル抗体を用いて腎炎モデルを作成し、腎炎発症および腎炎進展の機序に関する検討を行ったものである。

我が国の透析患者は毎年増加しており、年間1兆円以上の透析費用が医療経済を圧迫しているが、腎臓に特異的に作用する治療薬開発を含め根本的な治療法は確立していない。腎疾患治療薬の開発研究が遅れた一因として、病態進展機序が明確に解明されていない点や薬効を評価し得る病態モデルが作製されなかった点が挙げられる。本研究においては、糸球体構成蛋白に対するモノクローナル抗体を用いて腎炎モデルを作製し、その病態解析を行うことにより創薬研究への応用を試みた。

抗体が糸球体腎炎を惹起するためには、その抗原が細胞表面に存在しなければならぬ。このため、ラット糸球体を抗原として得られた多数のマウスモノクローナル抗体を用いて、腎糸球体への結合能を調べた。その結果、E30抗体(E30)を見出した。本抗体は腎糸球体のメサンギウム(MG)細胞に特異的に結合し、その抗原は分子量27 kDで糸球体以外に脳及び胸腺に局在した。検討の結果、E30の抗原はメサンギウム細胞表面抗原Thy-1.1であることが明らかになり、次にE30により惹起される糸球体腎炎の病態解析に着手した。

E30投与30分後には既にMG細胞傷害が惹起され、細胞融解像が観察された。3日目にはMG領域の糸球体毛細血管が癒合し、5日目にはMG細胞が増殖し糸球体当たりの増殖細胞数はピークに達した。しかしながら、E30は糸球体毛細血管のドラステックな構造変化を伴うMG増殖性腎炎を惹起したが、一連の変化は可逆的であり組織修復に伴って蛋白尿も減少することが判明した。慢性糸球体腎炎の病態解析を行うためには、不可逆的な腎疾患モデルを作製する必要があると考え、次に本抗体を用いて慢性糸球体腎炎モデルの作製を試みた。予め片腎を摘出したラットにE30を単回投与することにより、可逆的な腎炎は不可逆的な病態へと変化した。蛋白排泄量はE30の投与量に依存して増加し、血中尿素窒素(BUN)値も上昇した。

抗Thy-1.1抗体を用いて薬効評価可能な進行性の慢性腎炎モデルを作製し、病態解析を行なった結果、糸球体上皮細胞(GEC)および糸球体基底膜(GBM)の損傷度が病態の進展に深く関与することが立証された。また、メサンギウム(MG)細胞や尿細管間質

細胞の持続的な形質変換も、病態の予後を決定するもう1つの重要な要因であると考えられた。このことは、形質変換した細胞を本来の形質に分化させることが慢性疾患を治療する有力な方法であることを示唆している。

糸球体構成蛋白を認識する抗体のスクリーニングで見出されたもう1つのモノクローナル抗体F16はその機能解析の過程でユニークな作用を示すことが判明した。本抗体の抗原は、1) 糸球体上皮細胞 (GEC) 及び尿細管 (Fx1A) に発現すること、2) Fisher系ラット (F344) に発現していないこと、3) 分子量、からdipeptidyl peptidase IV (DPPIV) ではないかと推測し、最終的にDPPIVであると決定した。DPPIVは生体内に広く分布する既知の蛋白であるが、その生理的役割は明らかにされていない。そこで、F16を用いて機能解析を行なうこととした。F16はラットへの単回投与で糸球体上皮細胞 (GEC) の足突起融合を惹起し、アルブミン排泄量を増加させた。従って、E30とF16との併用投与により腎炎は増悪するものと予想したが、驚くことに併用群では腎炎発症が完全に抑制された。この現象はDPPIVの欠損しているF344ラットでは再現されなかった。種々検討の結果、F16はDPPIVと結合した後、全身性に補体カスケードを抑制し腎炎の発症を抑制したものと予想された。また、F16の作用は補体系への直接的な作用ではない事から、DPPIVとの結合を介して生体内の何らかの補体制御因子を放出し、補体系を制御した可能性が考えられた。

今回得られた結果から、腎障害の進展に深く関与し創薬研究のターゲットとなりうるポイントが明らかとなった。その1つとして、まず糸球体上皮細胞 (GEC) および糸球体基底膜 (GBM) の高度な障害が挙げられる。これらは腎障害を加速度的に進展させるため、その保護は腎障害の進展を抑制できる期待が高い。また、MG細胞や尿細管間質細胞の持続的な形質変換を制御する薬剤も有望であると思われる。DPPIVと補体に関しては更に詳細な解析を行う必要はあるが、DPPIVを介した補体系の調節も炎症の瀬回発症による病態の慢性化を阻止出来る可能性がある。

これらの結果は、薬学特に腎疾患治療薬に関する創薬研究への寄与は大なるものがあり、博士 (薬学) に値するものと認める。