

[別 紙 2]

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 邵 菁
SHAO JING

本研究は、様々な腎機能を調節する際に重大な役割を果たしていると考えられるアンジオテンシン II (Ang II) の免疫系に対する直接的影響を明らかにするため、Ang II 持続投与高血圧腎障害ラットモデルおよび同モデルに Ang II 受容体阻害薬 (ARB) olmesartan を投与したものを、生体内サイトカイン・プロファイルの変化と腎臓尿細管間質障害の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 第7病日及び第14病日にて、実験に用いたラットの血圧、尿蛋白、血液尿素窒素 (BUN) を測定したところ、Ang II 投与ラットは、高血圧、蛋白尿を発症し、腎機能の指標としての BUN レベルのわずかな増加も引き起こした。これらの異常は、ARB である olmesartan の投与によって是正された。一方、非特異的血管拡張薬 hydralazine は、血圧降下作用を示したものの、蛋白尿及び他の症状に対しては改善作用を示さなかった。
2. Th 細胞サブセットのインバランスに対する Ang II の影響を明らかにすると共に、Ang II を介した高血圧性尿細管間質障害について検討した。ELISA 法及び定量的 PCR 分析の両者により、Ang II 投与ラットにおける Th1 型サイトカイン (γ -IFN) の増加と Th2 型サイトカイン (IL-4) の減少が示された。当該モデル動物中のサイトカイン・プロファイルは、従来の *in vitro* の研究で示された Ang II による Th1 優位反応が、生体内でも起こることを明らかに示唆した。
3. このモデルにおいて、Ang II が引き起こした Th サブセットのインバランスが間接的なものであるか、あるいは AT1 受容体特異的なものであるかどうかを判断するために、ARB である olmesartan を使用した。高用量 olmesartan は Ang II によって引き起こされた尿細管間質 (TI) の障害を著しく改善し、TI の形態学変化の改善は、 α -SMA の *de novo* expression の抑制を伴っていた。また、免疫染色による解析にて、傍尿細管毛細管の喪失や、TI 細胞

のアポトーシス及び代償的な増殖など尿細管障害を反映するマーカーについても、高用量 olmesartan の投与による減少が認められた。この結果、ARB による本モデルの病態改善の機序は、少なくとも部分的には Ang II 特異的かつ血圧非依存性であることが示された。

4. Ang II 投与ラットの尿細管間質障害部位における ED1⁺マクロファージ/単核細胞や CD4⁺/CD8⁺ T 細胞の浸潤は、 γ -IFN の増加と有意に相関していた。更に、マクロファージと T 細胞の浸潤は、AT1 受容体の阻害によって抑制され、これは T 細胞バランスの回復と平行していた。これらの結果は、このモデルにおける標的臓器の障害において、Ang II-Th1-マクロファージが関与することを強く示唆している。
5. 正常ラットの培養 T 細胞サイトカインの測定により、Ang II の直接刺激作用が示され、またこの変化は ARB である olmesartan により特異的に抑制された。Ang II は、病態を発症している生体において、naïve T 細胞を活性化 T 細胞に分化させる役割をする可能性があると考えられた。ELISPOT アッセイによって明らかにされた γ -IFN 分泌 T 細胞数の増加は、CD4⁺/CD8⁺ T 細胞の TI 局所への浸潤増加と一致した。これらの結果は、Ang II が T 細胞を直接活性化し、病原性の Th1 型サイトカインを産生し、器官障害を引き起こしている可能性を示している。更に、Ang II が引き起こしたサイトカイン・プロファイル (γ -IFN 及び IL-4) の変化が、olmesartan の投与によって正常に戻ったことは、本モデルの高血圧性尿細管間質障害の病因として Ang II が直接的に免疫細胞に作用した結果である可能性を強く示唆した。

以上、本論文は Ang II 持続投与ラットにおいて、ELISA と組織学的解析から、高血圧性尿細管間質障害の病因について Ang II の免疫細胞に対する直接的な影響- T 細胞のインバランスという、斬新で重要な視点から取り組んだものであり、このモデルに対し、ARB の有益な影響はその免疫調節反応によって説明されることを明らかにした。本研究は、これまで未知であった生体内での Ang II と ARB の免疫系に果たす役割の詳細なメカニズムの解明を行っており、高血圧に関連する腎疾患の治療の開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。