

審査の結果の要旨

氏名 大瀬 貴元

腎疾患ではこれまで多くの研究がなされ、その病態生理も徐々に明らかになってきているものの残念ながら有効な治療薬は多くなく、また多くの疾患で使用される副腎皮質ステロイド薬も副作用の問題が大きく、腎疾患に対して効果的かつ安全に使用できる薬剤の開発は重要な課題である。本研究では炎症組織への好中球浸潤に対して抑制効果が認められている LipoxinA4 の生体内で比較的安定なアナログ(ATLa)を使用し、好中球浸潤が炎症の主体をなすと考えられている抗 GBM 抗体腎炎のモデルマウスでの炎症抑制効果を検討し、さらにその際に腎組織においておこる遺伝子発現の変化について解析したものであり、この結果以下の知見が得られた。

1. 抗 GBM 抗体腎炎モデルマウスにおいて病態早期に起こる好中球の糸球体への浸潤が、ATLa 投与により著明に抑制され、さらにそれに引き続いて起こると考えられている腎糸球体糸球壁での酸化ストレス・ニトロ化ストレスを改善することが示され、ATLa が抗 GBM 抗体腎炎における糸球体の炎症を軽減することが明らかとなった。

2. ALTa を抗 GBM 抗体腎炎モデルマウスに投与することで腎糸球体において惹起される遺伝子発現の変化を GeneChip の手法を用いて網羅的に解析した。この結果、正常マウスと疾患を惹起されたマウスを比較すると、インターフェロンによって誘導される多くの遺伝子の発現が亢進していることが明らかとなり、この遺伝子群の多くが ATLa 治療によって発現が低下していた。今までに報告されている抗 GBM 抗体腎炎の早期の病態は、好中球が炎症の主体でありリンパ球系のサイトカインであるインターフェロンやそれにより誘導されるサイトカインの関与については報告されておらず、新たな知見であり、またこれらが ATLa の投与によって改善していることは今後の抗 GBM 抗体腎炎の病態の解析、さらにはその治療に大きく貢献するものである。

以上、本論文はマウス抗 GBM 抗体腎炎に対する LipoxinA4 の薬剤としての治療の可能性を提示し、さらに GeneChip による網羅的解析から遺伝子レベルで LipoxinA4 の作用を解析したものであり、腎疾患に対する今後の治療の可能性を大きく開くものとして重要な知見であると考えられ、学位の授与に値すると思われる。