

審査の結果の要旨

氏名 松本 真規子

腎疾患で腎機能低下に非常に大きな関与を持つと考えられる尿細管間質障害の進行機序についてはまだ解明されていない点が多く、進行性腎疾患の治療を考える上で課題となっている。本研究では、尿細管間質領域の低酸素状態が組織障害進行に関与するという仮説に基づき、まずラットの実験糸球体腎炎モデル（片腎 Thy-1 腎炎モデル）を用いて尿細管間質領域が間質障害に先立って低酸素状態に陥るか否かを検討し、この虚血が生じる原因を解析した。さらに、虚血再還流障害モデルを使用して、低酸素応答性転写因子である HIF の活性化が低酸素に起因する障害を抑制できるか、を検証した。これらの研究結果として、以下の知見が得られた。

1. 片腎摘出 Thy-1 腎炎モデルでは、極めて病態早期の段階から尿細管間質領域が低酸素状態に陥っており、間質領域へのマクロファージ浸潤などに代表される組織障害はこれに続いて進行していた。これらの結果から、尿細管間質領域の低酸素状態は、単なる組織障害の結果として生じているのではなく、組織障害の原因として腎疾患進行に関与することが明らかとなった。
2. 片腎摘出 Thy-1 腎炎モデルの尿細管間質領域の低酸素状態は、間質領域を栄養している傍尿細管毛細血管数が維持されている段階から観察されたことから、低酸素を引き起こす新たな機序が考えられた。本研究では、intravital microscopy 法を用いて微小血行動態を調べることにより、傍尿細管毛細血管の血流量が低下することを明らかにしており、腎局所の低酸素状態は血管数そのものの減少だけでなく、血流量低下に起因することが示された。
3. 転写因子 HIF は、通常酸素濃度においては、プロリンリン酸化を受けることによってユビキチン分解されるが、細胞内酸素分圧が低下するとプロリンリン酸化が進まず、分解を免れて核移行し、低酸素環境に適応するための種々の遺伝子発現が誘導される。このプロリンリ

ン酸化のための酵素活性には、酸素と共に鉄が必要とされ、よってコバルトや鉄のキレート剤は酸素濃度が維持された状態であっても HIF へのプロリンリン酸化を誘導し、HIF による遺伝子発現を誘導することができる。塩化コバルトをラットに投与し、その後虚血再還流障害を惹起した結果、媒体投与群と比べて有意に虚血による障害が抑制されることが明らかとなった。この時、腎臓において低酸素応答性の遺伝子 EPO, VEGF, HO-1, Glut1 の転写量が増加していること、同時に HIF も安定化されていることが明らかとなった。これらの結果から、HIF を安定化し低酸素応答性遺伝子発現を腎臓で誘導することにより、虚血による尿細管間質障害を抑制しうることが示された。

以上、本論文は尿細管間質領域の低酸素状態が、その後の間質障害進行に原因として関与することを明らかとし、腎局所の低酸素が病態進行を抑制するための重要なステップであることを明らかにした。また、本研究では、低酸素に起因する障害を抑制する手段として、転写因子 HIF とその下流に位置する一連の低酸素応答性遺伝子の活性化が有効であることを示唆しており、今後の尿細管間質障害に対する治療を考える上で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。