

審査の結果の要旨

氏名 柴田 茂

本研究は蛋白尿の発症及び腎障害の進行に重要な役割を演じていると考えられる糸球体上皮細胞の障害機序及び治療法を明らかにするため、糸球体上皮細胞障害を来たす puromycin 腎症モデルを用いて低分子量 G 蛋白質 Rho の関与と HMG-CoA 阻害薬(スタチン)による治療の有用性について解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. Sprague-Dawley ラットにおいて puromycin 投与 7 日目で認められた著明な蛋白尿は、スタチン製剤による治療群では有意な抑制が認められた。また、糸球体上皮細胞関連分子である nephrin および podocin の蛋白発現は、puromycin 腎症では顕著な発現低下がみられたが、スタチン治療群ではこれらの分子の発現低下が改善していた。遺伝子レベルの解析では nephrin の mRNA 発現は puromycin 投与後 24 時間にて低下しており、スタチンはこの変化を抑制していた。また、電子顕微鏡を用いた検討では、puromycin 腎症群では podocyte foot process の広範な癒合が認められたが、スタチン投与群では、foot process 癒合の軽減が認められ、本モデルにおいてスタチン製剤が糸球体上皮細胞に対して保護的に作用することが示された。

2. 本モデルにおいて低分子量 G 蛋白質 RhoA の活性は有意に上昇しており、スタチン治療群ではこの活性化が抑制された。培養糸球体上皮細胞を用いた検討でも、 puromycin 負荷による RhoA の活性化とスタチン製剤による抑制が認められ、糸球体上皮細胞障害における RhoA の関与が示唆された。

3. 特異的 Rho-kinase 阻害薬であるファスジルを用いて puromycin 腎症における Rho/Rho-kinase 系抑制の効果を検討したところ、ファスジルの投与にて puromycin 腎症における蛋白尿は有意に減少し、糸球体上皮細胞に対しても保護効果が確認された。このことから本モデルにおける糸球体上皮細胞障害に Rho の過剰活性化が関与し、スタチンは Rho 活性化を抑制することが保護的に作用する可能性が考えられた。

以上、本論文は腎糸球体上皮細胞障害に低分子量 G 蛋白質 Rho の異常が関与することを示し、スタチン製剤による治療の有用性の分子機序を明らかにした。本研究はこれまで未解明であった糸球体上皮細胞の機能制御における Rho の役割に関して、その解明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。