

## 審査の結果の要旨

氏名 江藤 伸晃

足細胞は腎糸球体を構成する細胞の一つであり、その機能異常によりネフローゼ症候群やタンパク尿といった臨床的所見が見られる。またエリスロポエチン(EPO)は赤血球増殖因子として発見されが、近年では造血作用のみならず種々の臓器障害に対する直接的な保護作用も有することが明らかになっており、腎臓においても虚血性の尿細管障害に対してその効果が示されてきた。しかしながら、糸球体構成細胞に対するEPOの薬理作用についての解析はこれまでに報告がなく、特に足細胞への直接的な効果については大きな関心が寄せられていた。

本研究ではこれらの点を踏まえて糸球体足細胞に焦点を焦て、その傷害によって惹起されるタンパク尿と細胞形態の異常について、新規持続型EPOであるダルベポエチンによりその軽減が図れるかを検討し、下記の結果を得ている。

1. ラットにおいて、ダルベポエチンは puromycin aminonucleoside(PAN)による足細胞障害で惹起されるタンパク尿を有意に抑制することを示した。
2. 腎臓の組織学解析により、ダルベポエチンは足細胞障害を軽減するとともに、ネフリン分子の発現で示されるスリット膜の機能を維持させていることを示した。
3. 瀉血を行って Hb, Hct をコントロールした条件下においてもタンパク尿抑制効果は維持されることから、ダルベポエチンの効果は造血作用に寄らない直接的なものであることを示した。
4. 培養ラット足細胞を用いた解析において、ダルベポエチンは PAN による細胞障害に対してネフリンの発現とアクチン細胞骨格構造を正常に近い状態に維持させていることを示した。

5. アポトーシス解析法の一つである TUNEL 染色を行うことにより、ダルベポエチンの足細胞保護効果は他の細胞で報告である抗アポトーシス作用によるものではなく、細胞骨格および機能分子の発現維持によりもたらされていることを示した。
6. これまで不確定であった足細胞での EPO 受容体 (EPO-R) の発現について、単離ラット腎ならびに培養ラット足細胞を用いた免疫染色、RT-PCR、イムノブロットといった複数の解析手段を用いることにより、その存在をより明確なものとした。

以上、本論文は新規持続型 EPO であるダルベポエチンの投与により、足細胞障害で惹起されるタンパク尿を抑制することができることを明らかにした。この効果は、これまで未解明な点が多かった足細胞上に存在する EPO 受容体の詳細な解析も合わせて行うことにより、同受容体を介した細胞骨格の維持と機能分子の発現維持によるものである可能性が高いことを明らかにした。本研究はダルベポエチンが足細胞に対しても直接的な保護作用を及ぼすことを示した新規性の高い発見と考えられ、学位の授与に値すると考えられる。