

学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 代謝内分泌内科学分野	氏 名	竹下 敦郎 <small>たけした あつろう</small>
審 査 委 員	主 査 井上 貴博 副 査 土肥 薫 副 査 成田 正明		

(学位論文審査結果の要旨)

Thrombomodulin ameliorates transforming growth factor- β 1-mediated chronic kidney disease via the G-protein coupled receptor 15/Akt signal pathway

【主論文審査結果の要旨】

著者らは論文において下記の内容を述べている。

慢性腎臓病(CKD)は糖尿病や高血圧が主な原因であり、虚血、原因不明の糸球体硬化、尿路閉塞、慢性感染が続き、最終的に腎線維化、腎機能障害を生じる。腎線維化の主要な原因はトランスフォーミング成長因子(TGF)- β 1 であるが、腎線維化を標的にした有効な治療戦略は存在しない。今回、我々はトロンボモジュリン(TM)が TGF- β 1 による進行性の腎線維化および腎機能障害を抑制するという仮説を立てた。最初に、ヒト糖尿病患者における血中 TM 濃度、TGF- β 1 濃度を測定した。腎障害を伴う糖尿病患者は、腎障害のない患者と比較して、顕著に高濃度の血中 TM、活性型 TGF- β 1 が増加し、TM 濃度は血中クレアチニン、活性型 TGF- β 1 濃度と相関していた。これらの所見から、膜型 TM の血管内皮障害による機能喪失が活性型 TGF- β 1 の分泌増加および腎機能障害と関連していることが示唆された。次に、TGF- β 1 が介在する腎線維化、慢性腎障害モデルとして、腎特異的ヒト TGF- β 1 トランスジェニック(TG)マウスを作製した。TG マウスはポドサイトにヒト全長 TGF- β 1 を発現し、野生型(WT)マウスと比較して血漿および尿中の TGF- β 1 濃度の顕著な増加がみられた。さらに、進行性の腎障害および尿蛋白増加を認め、組織所見としては糸球体硬化、コラーゲン沈着増加を認めた。透過型電子顕微鏡による観察ではポドサイトの足突起の微絨毛化、足突起の融合、糸球体内皮細胞の有窓構造の減少、糸球体基底膜の肥厚およびメサンギウム基質の沈着増加を伴っていた。これらの結果から、本 TG マウスはポドサイト変性、糸球体硬化および腎線維化を伴った腎機能障害を呈するこ

とが示された。そこで、ヒト組換え型 TM(rhTM)を 4 週間 TG マウスに投与し、その効果を評価した。rhTM 投与 TG マウスは、対照群と比較して腎線維化マーカーの抑制および腎機能改善を認め、明らかな糸球体硬化の抑制および間質コラーゲン沈着抑制を認めた。透過型電子顕微鏡による観察では、ポドサイトの足融合、糸球体基底膜肥厚が優位に減少していた。以上の所見より、rhTM 投与はポドサイト変性と腎線維化を抑制し、腎機能を改善することが示された。ヒト初代培養ポドサイトを用いた実験では、rhTM 前処置は TGF- β 1 処理で増加するアポトーシスを有意に減少させた。これは動物実験における腎組織のアポトーシス細胞減少と一致していた。また、rhTM は AKT のリン酸化を促進したが、AKT 阻害剤の添加は rhTM によるアポトーシス抑制効果を打ち消した。さらに、G 蛋白共役受容体(GPR)15 の低分子干渉 RNA(siRNA)は rhTM のポドサイトに対する抗アポトーシス作用を打ち消した。EMT の観察では、rhTM 処置は TGF- β 1 処理による間葉系マーカー亢進、Sma-Mad 関連蛋白(Smad)2,3 リン酸化を抑制した。これは動物実験における腎組織中 Smad2,3 のリン酸化抑制と一致していた。

これらの結果から、腎特異的 TGF- β 1 トランスジェニックマウスは、進行性の糸球体硬化症、尿細管間質の線維化および腎機能障害を自然発症すること、rhTM が GPR15 に作用し、ポドサイトのアポトーシスおよび EMT を抑制することによって腎線維症および腎機能障害を改善することが示された。

以上、本論文は、トロンボモジュリンが GPR15/Akt 経路を介して慢性腎臓病の発症を抑制することを初めて示したものであり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Kidney International

Received: September 1, 2019

Accepted: May 7, 2020

Atsuro Takeshita, Taro Yasuma, Kota Nishihama,
Corina N. D'Alessandro-Gabazza, Masaaki Toda, Toshiaki Totoki,
Yuko Okano, Akihiro Uchida, Ryo Inoue, Liqiang Qin, Shujie Wang,
Valeria Fridman D'Alessandro, Tetsu Kobayashi, Yoshiyuki Takei,
Akira Mizoguchi, Yutaka Yano and Esteban C. Gabazza