

氏名	のむらけいこ 野村啓子
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第3109号
学位授与の日付	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Roles of coagulation pathway and factor Xa in rat mesangioproliferative glomerulonephritis (ラットメサンギウム増殖性腎炎における凝固系、および第Xa因子の役割)
論文調査委員	(主査) 教授 前川 平 教授 小川 修 教授 中尾 一和

論文内容の要旨

種々のメサンギウム増殖性腎炎においてはフィブリンの沈着を伴う局所的な凝固の促進が病態に強く関与していることが示唆されている。セリンプロテアーゼである第Xa因子は、内因系、外因系いずれの経路においても活性化されるが、炎症時には主に組織因子により惹起された外因系を介し、第V因子を補因子としてプロトロンビンをトロンビンに限定分解することで凝固を促進する。また、最近では第Xa因子そのものがプロテアーゼ活性化受容体2 (protease-activated receptor 2; PAR2) を介して増殖作用を行うことが *in vitro* の実験において我々および他の研究グループによって報告されている。

本研究では、ラットのメサンギウム増殖性腎炎モデルである Thy-1 腎炎における第Xa因子を中心とした凝固の役割を第Xa因子阻害剤を用いて検討した。ラット Thy-1 腎炎において組織因子、第V因子、PAR2受容体よりもやや遅れて組織での第Xa因子の蓄積が増加し、メサンギウム細胞の増殖時期と一致していた。第Xa因子阻害剤は腎炎惹起時に同時に投与し、阻害剤投与群では容量依存的に蛋白尿の減少を認めるとともに、組織学的に糸球体細胞の増殖、半月体形成、フィブリン沈着、マクロファージの浸潤に対して抑制作用を認めた。さらに阻害剤投与群ではERKのリン酸化が抑制されたことより、MAPキナーゼを介した経路が炎症機序に関与していることが確認された。また、腎炎惹起後のメサンギウム融解は阻害剤投与群でも同程度に認められたことより、第Xa因子は腎炎の発症ではなく、その後に認められる増殖過程を促進することが示された。

本研究は、組織因子と第V因子が炎症及び凝固促進作用を持つ第Xa因子に対して、その活性化とメサンギウム領域への蓄積を進めることにより腎炎の発症をうながすことをはじめて明らかにしたものである。また第Xa因子の発現を抑制することでメサンギウム増殖性腎炎の進展を制御しうる可能性を示唆したものである。

論文審査の結果の要旨

本研究においては、ラットのメサンギウム増殖性腎炎モデルである Thy-1 腎炎において第Xa因子を中心とした凝固因子の役割を第Xa因子阻害剤を用いて検討した。Thy-1 腎炎においては組織因子、第V因子、プロテアーゼ活性化受容体2 (protease-activated receptor2; PAR2) 受容体の発現増加よりもやや遅れて組織での第Xa因子の蓄積が増加し、第Xa因子の発現がメサンギウム細胞の増殖時期と一致していた。第Xa因子阻害剤投与により Thy-1 腎炎における蛋白尿の減少を認めるとともに、糸球体細胞の増殖、半月体形成、フィブリン沈着、マクロファージの浸潤が抑制された。さらに阻害剤投与群ではERKのリン酸化が抑制されたことより、MAPキナーゼを介した経路が炎症機序に関与していることが確認された。また、腎炎惹起後のメサンギウム融解は阻害剤投与群でも同程度に認められたことより、第Xa因子は腎炎の発症ではなく、その後に認められる増殖過程を促進することが示された。本研究は、組織因子と第V因子が第Xa因子の活性化とメサンギウム領域への蓄積を進めることにより腎炎の進展を促すことをはじめて明らかにしたものであり、また第Xa

因子の発現を抑制することで腎炎の進展を制御しうる可能性を示唆したものである。

以上の研究は腎炎の進展に対する凝固因子の関与の解明に貢献し、系球体腎炎など腎疾患の治療に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成19年2月28日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。