

氏名	ひさだ ゆたか 久田 豊
学位(専攻分野)	博士(農学)
学位記番号	論農博第 2325 号
学位授与の日付	平成 12 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	THE PATHOGENIC ROLE OF ANGIOTENSIN II IN IMMUNE-MEDIATED RENAL INJURY (免疫学的機序による腎障害におけるアンジオテンシン II の役割に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教授 佐々木隆造 教授 井上國世 教授 伏木 亨

論 文 内 容 の 要 旨

腎疾患は、人体の恒常性維持に極めて重要な役割を果たす腎臓の疾患であり、重篤化すれば死に至る深刻な疾患である。現在、腎疾患に対する有効な治療法や治療薬は見出されておらず、腎移植や人工透析が主たる対処法となっている。こうした背景から腎疾患の発症メカニズムの解明を通して有効な治療法や治療薬を見いだすことが早急に求められている。本研究は、生理活性ペプチドであるアンジオテンシン II が、腎疾患の主要な発症原因である免疫学的機序による腎障害において、重要な役割を担うことを明らかにし、またアンジオテンシン II の作用阻害により多くの腎疾患の発症や進行を抑制することができる可能性を示した。その成果は以下のように要約される。

序論では、本研究の目的および意義を明らかにするために、腎疾患の発症機序やアンジオテンシン II の生成過程と作用機序について概説するとともに、免疫学的機序による腎障害モデルである抗 GBM (糸球体基底膜) 腎炎モデルを紹介し、アンジオテンシン II に対する Type 1a 受容体 (AT1a) 遺伝子欠損マウスを用いる戦略について説明している。

第一章では、免疫学的機序による腎障害の発症におけるアンジオテンシン II の重要性についての解析結果を述べている。まず第一節では、AT1a 遺伝子欠損ホモ (AT1a^{-/-}) マウスと野生型 (AT1a^{+/+}) マウスに抗 GBM 腎炎を発症させたところ、AT1a^{-/-} マウスと AT1a^{+/+} マウスの双方で腎障害惹起後一過性にレニン-アンジオテンシン (RA) 系が活性化され、血中のアンジオテンシン II の濃度が増加することを示した。この RA 系の活性化に引き続き、AT1a^{+/+} マウスでは尿蛋白質や組織障害など顕著な腎障害の発症が観察されたのに対し、AT1a^{-/-} マウスではこれらの腎障害が著しく軽減されており、このことからアンジオテンシン II が免疫学的機序による腎障害の発症に重要な役割を果たすことを明らかにした。この際、AT1a^{-/-} マウスの糸球体における monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の発現やマクロファージの浸潤が顕著に低下しており、アンジオテンシン II が糸球体における MCP-1 の発現あるいはマクロファージの浸潤過程に重要な役割を果たすことを示唆した。次に第二節では、アンジオテンシン II の作用点を特定するために *in vitro* の系で糸球体における MCP-1 の発現とマクロファージ浸潤の因果関係を解析し、糸球体を構成するメサンギウム細胞と糸球体に浸潤したマクロファージの接着により MCP-1 の発現が増強されることを明らかにした。このことから、アンジオテンシン II の作用点が糸球体へのマクロファージの浸潤促進であることを考察した。第三節では、糸球体へのマクロファージの浸潤促進におけるアンジオテンシン II の作用部位、即ちアンジオテンシン II が糸球体を構成する細胞に作用するのかあるいはマクロファージに直接作用するのかを解析するために、AT1a^{-/-} マウスと AT1a^{+/+} マウスを用いて骨髄移植実験を行い、糸球体細胞側で AT1a を欠損するマウスあるいは、マクロファージなどの血球細胞側で AT1a を欠損する細胞を作製し、腎障害を比較した。その結果、糸球体細胞側で AT1a を欠損する場合に糸球体へのマクロファージの浸潤や腎障害が著しく軽減されており、腎障害の発症において、アンジオテンシン II の糸球体細胞に対する作用が重要であることを明らかにしている。

第二章では、免疫学的機序による腎障害の進展におけるアンジオテンシン II の役割を解析した。第一節では、腎障害が進展して組織病変が尿細管間質領域に拡大する際に、尿細管細胞における AT1a の発現が一過性に上昇することを明らか

にした。この尿細管での AT1a の発現上昇は、同細胞における MCP-1 の発現上昇と密接に関係しており、アンジオテンシン II が、尿細管細胞に作用して MCP-1 の発現上昇を介して間質領域へのマクロファージの浸潤を促し、組織傷害の進展に関わるという考えを述べている。また第二節では、間質細胞においても間質の組織障害（間質の線維化）に先だって AT1a の発現が一過性に上昇することを明らかにした。この間質細胞における AT1a の発現上昇は、障害を受けた尿細管周囲の間質細胞の形質変換に関与しており、アンジオテンシン II は間質細胞の形質変換を介して、同細胞からの細胞外基質成分の産生を亢進させ、間質の線維化を促進する可能性を示唆した。

本研究は、アンジオテンシン II が免疫学的機序による腎障害の発症および進展の両側面で重要な役割を果たすことを明らかにし、生理活性ペプチドであるアンジオテンシン II の作用を阻害することにより種々の腎疾患の病態を軽減できる可能性を示した。

論文審査の結果の要旨

腎疾患は、重篤化すれば死に至る深刻な疾患であるにもかかわらず有効な治療法や治療薬は見出されていない。このような背景から、腎疾患の発症メカニズムの解明および治療法や治療薬の探索は早急に求められている課題である。本研究は、生理活性ペプチドであるアンジオテンシン II の腎障害の病態形成における重要性を仮定し、遺伝子操作動物という新しいツールを用いてこの課題に取り組んだものである。本論文の評価すべき主要な点は以下の通りである。

1. アンジオテンシン II 受容体 Type 1a (AT1a) 遺伝子欠損マウスを用いた解析から、免疫学的機序による腎障害においてアンジオテンシン II が重要な役割を果たすことを明らかにした。すなわち障害の発症時における糸球体へのマクロファージの浸潤過程にアンジオテンシン II が重要な役割を果たすことを提唱した。
2. 培養メサングウム細胞とマクロファージを用いた解析から、両細胞の接着という新しいメカニズムで monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) の発現が増強されることを見出した。
3. 遺伝子操作動物を用いる骨髄移植という新しいアプローチにより、免疫学的機序による腎障害におけるアンジオテンシン II の作用部位が糸球体細胞であることを明らかにした。
4. 免疫学的機序による腎障害の進展において、尿細管細胞で AT1a の発現が一過性に上昇することを明らかにし、アンジオテンシン II が尿細管細胞での MCP-1 の発現増強を介して間質領域へのマクロファージの浸潤に関わることを提唱した。
5. 間質細胞においても AT1a の発現が一過性に上昇することを明らかにした。そしてアンジオテンシン II が間質細胞に作用し、間質細胞による細胞外基質の産生を亢進することを提唱した。

以上のように、本論文は、アンジオテンシン II が免疫学的機序による腎障害の発症および進展の両側面において重要な役割を果たすことを明らかにしたものであり、生体情報応答学、生化学などの分野に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成12年7月13日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。