

京都大学	博士（医学）	氏名	山田佐知子
論文題目	Twisted Gastrulation, a BMP Antagonist, Exacerbates Podocyte Injury (BMPアンタゴニストTwisted Gastrulationはpodocyte障害を増悪させる)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>多くの腎臓病において、糸球体足細胞(podocyte)の障害が糸球体硬化に先駆けて起こり、糸球体硬化の進展と関連していることが知られている。従って、腎臓病の進行において podocyte 障害を抑制する治療法の開発が期待されている。</p> <p>過去の研究で、健全な podocyte において BMP シグナルが存在すること、Bone morphogenetic protein 7 (BMP7)が腎保護効果を持つことが示されている。BMP7 の局所活性は、BMP7 がその受容体に結合するのを阻害する細胞特異的な BMP アンタゴニストにより調整されるが、podocyte における BMP 活性の調整機構は分かっていない。我々は、podocyte における BMP 調整因子を探索し、機能を明らかにすることを試みた。</p> <p>マウスの培養 podocyte を用いて BMP アンタゴニストの発現を比較すると Twisted Gastrulation (Twsg1)が最も強く発現していた。培養 podocyte に BMP4、BMP7 を投与すると、増殖が抑制されて細胞サイズが大きくなり分化マーカーである podocalyxin 発現が誘導される一方、Twsg1 の投与は BMP の増殖抑制・podocalyxin 発現誘導作用を阻害した。</p> <p>さらに Smad1/5/8 シグナル阻害薬の同時投与が BMP7 による podocalyxin 発現誘導作用を抑制することから、BMP による podocyte 分化誘導は少なくとも部分的に、Smad1/5/8 シグナル経路を介すると考えられた。さらに BMP 投与による Smad1/5/8 リン酸化は Twsg1 によって部分的に阻害された。</p> <p>Twsg1の腎臓における発現部位は、Twsg1遺伝子座にLacZ遺伝子が組み込まれたTwsg1^{+/LacZ}マウスを用いて確認した。健全腎ではボウマン囊上皮細胞と遠位尿細管の一部にβガラクトシダーゼ活性を認めたが、糸球体内には認めなかった。このマウスにpodocyte障害を惹起すると、βガラクトシダーゼ活性はボウマン囊上皮細胞と遠位尿細管だけでなく、障害糸球体の係蹄内にも認められた。</p> <p>生体内でのpodocyte障害時のTwsg1の役割を調べるため、イムノキシンの投与でpodocyte障害を惹起することができるNEP25マウスを用いた。Twsg1欠損マウスにNEP25マウスを交配し、イムノキシンを投与してpodocyte障害を惹起すると、コントロールマウスと比較して低アルブミン血症、高コレステロール血症、組織障害が軽微であった。podocyte障害により、マウス腎臓のpodocyteマーカーの発現は減少するが、Twsg1欠損マウスはコントロールマウスと比較してpodocyteマーカー発現が保たれていた。これらの結果は、Twsg1欠損マウスがpodocyte障害に抵抗性を持つことを示す。</p> <p>以上の結果から、Twsg1 は podocyte において BMP7 の腎保護作用を阻害する主要な BMP アンタゴニストであり、Twsg1 の抑制は podocyte 障害の新たな治療法開発の有望な手段の一つであると考えられる</p>			

(論文審査の結果の要旨)

podocyte 障害の分子機構には不明な点が多い。健全な podocyte では BMP シグナルを認め、Bone morphogenetic protein 7 (BMP7)が腎保護効果を持つことが報告されている。BMP の局所活性は BMP アンタゴニストにより調整されるが、podocyte における BMP 活性の調整機構は分かっていない。

我々は、podocyte における BMP 調整因子を探索し、機能を明らかにすることを試みた。

我々は Twisted Gastrulation (Twsg1) が培養 podocyte において最も多く発現する BMP アンタゴニストであり、培養 podocyte への BMP4、BMP7 投与が増殖を抑制し分化を誘導する一方、Twsg1 の同時投与がその効果を阻害することを証明した。

Twsg1^{+/LacZ}マウスを用いた検討では、健全腎では Twsg1 はボウマン囊上皮細胞と遠位ネフロンに発現するのに対し、podocyte 障害モデルでは障害糸球体内部にも発現を認めた。

Twsg1 欠損マウスに podocyte 障害を惹起すると、低アルブミン血症や高脂血症、組織障害及び podocyte マーカーの発現低下が軽減した。

以上の結果より、Twsg1 は podocyte における BMP の保護作用を抑制すると考えられた。

以上の研究は腎疾患における podocyte 障害機序の解明に貢献し、新規治療法探索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 31 年 1 月 31 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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降