

京都大学	博士（医学）	氏 名	田中 麻理
論文題目	Expression of BMP-7 and USAG-1 (a BMP antagonist) in kidney development and injury (腎発生および腎障害時における BMP-7 と BMP 拮抗分子 USAG-1 の発現解析)		
(論文内容の要旨)			
（背景）従来の腎不全治療薬は進行を遅らせる予防薬にすぎず、障害された腎臓を回復させる薬剤は未だ存在しない。近年、骨形成因子 BMP-7 に尿細管修復作用があると報告されたが、作用が全身に及ぶため腎不全治療薬として実用化には至っていない。新規腎特異的 BMP 拮抗分子 USAG-1 (Uterine Sensitization-Associated Gene 1) は、腎臓における BMP-7 の主要な抑制因子であり、USAG-1 KO マウスは尿細管障害に抵抗性である (Yanagita M, Tanaka M <i>et.al.</i> JCI, 2006)。USAG-1 の中和抗体や発現抑制剤などは腎不全治療薬としての可能性があり、しかも USAG-1 の発現は腎臓特異的であり作用が腎臓に限局するため、BMP-7 自体を投与するより副作用が少ないと期待される。そのため USAG-1 の発現調節機構の解明は重要である。 （方法）腎発生過程、尿細管障害／再生時における USAG-1 の発現変化について、USAG-1/LacZ ノックインマウスを用いて検討を行った。 （結果および考察）成体腎における USAG-1 の発現部位は遠位尿細管と接合尿細管であり、そのうち遠位曲尿細管および接合尿細管で BMP-7 の局在と一致した。成体腎、腎発生過程、尿細管障害／再生時のいずれにおいても、USAG-1 の発現量は BMP 拮抗分子の中で最多であった。 - 腎発生過程における検討 BMP-7 KO マウスは腎低形成のため生後すぐに死亡するが、その発現は腎発生初期に必須である。USAG-1 は、BMP-7 の作用を必要とする腎発生初期には発現を認めず、尿細管の分化に伴い発現量が増加し、腎発生後期に USAG-1/BMP-7 比が最大となった。腎発生後期の USAG-1 は、2つの発現パターンを認めた。USAG-1 強陽性の尿細管は分化した遠位尿細管であり BMP-7 の発現と一致する一方、USAG-1 がモザイク状に弱く発現する尿細管は、近位および遠位尿細管マーカーがパッチワーク状に混在する未分化な尿細管であることがわかった。均一な後腎間様系細胞から異なった機能を有する各尿細管へと分化するメカニズムは未だ不明であるが、今回見いだした発現パターンは尿細管分化メカニズム解明の手がかりとなる所見である。現在、細胞系譜追跡実験を用いて、未分化な混在尿細管から近位あるいは遠位尿細管へと分化していくメカニズムについて検討中である。 - 尿細管障害／再生時における検討 USAG-1 の発現は、尿細管障害時に減少する一方、尿細管再生時には著明に増加した。尿細管再生モデルを用いて再生期腎生検サンプルにおける USAG-1 発現量と腎予後との相関を検討したところ、USAG-1 発現量と回復期血中クレアチニンの間には正の相関がみられ、USAG-1 の腎予後予測マーカーとしての可能性が示唆された。ヒト腎生検標本の組織所見のみから腎予後を予測することは困難であり、USAG-1 の腎予後予測マーカーとしての有用性が期待され、今後の検討が			

待たれる。
(まとめ) USAG-1 は尿細管の分化度と密接に関連して発現量に変化し、腎予後予測マーカーとして有用である可能性がある。さらに、腎発生時の USAG-1 の発現パターンから、尿細管分化に関する新たな手がかりを得た。
(論文審査の結果の要旨)
近年、骨形成因子 BMP-7 に尿細管修復作用があると報告されたが、作用が全身に及び副作用が懸念される。腎特異的 BMP 拮抗分子 USAG-1 (Uterine Sensitization-Associated Gene 1) は腎臓における BMP-7 の主要な抑制因子であり、KO マウスは尿細管障害に抵抗性である。USAG-1 の発現抑制剤は腎疾患治療薬としての可能性があり、しかも USAG-1 の発現が腎臓に限局するため副作用が少ないと期待される。そのため USAG-1 の発現解析は重要である。本論文では腎発生、尿細管障害／再生における USAG-1 の発現を、USAG-1/LacZ ノックインマウスを用いて検討した。
成体腎における USAG-1 の発現部位は遠位尿細管であり、遠位曲尿細管と接合尿細管で BMP-7 の局在と一致した。USAG-1 の発現は尿細管障害時に減少、再生時に著明に増加し、再生期腎臓の USAG-1 発現量とその後の腎機能の間に正の相関を認めた。腎発生過程では、尿細管の分化に伴い USAG-1 の発現は増加した。さらに腎発生後期の発現解析から、近位／遠位尿細管マーカーがパッチワーク状に混在する尿細管の存在が明らかになった。
USAG-1 は尿細管の分化、障害と関連して発現量に変化し、腎予後予測マーカーとしての可能性がある。さらに、腎発生時の USAG-1 の発現解析から尿細管分化に関する手がかりが得られた。
以上の研究は、USAG-1 発現抑制剤の開発に必要な研究であり、新たな腎疾患治療薬の開発に寄与するものである。さらに、腎発生過程における USAG-1 の発現解析から、腎臓の尿細管分化に関する新たな知見が得られ、分化メカニズムの解明に貢献する研究である。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 21 年 3 月 3 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