

氏 名	まき はやし こうじ ろう 榎 林 弘之郎
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1785 号
学位授与の日付	平 成 14 年 5 月 23 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	A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. (ラット糸球体腎炎における Vit D 誘導体の病変抑制効果について)
論文調査委員	(主 査) 教 授 中 村 孝 志 教 授 小 川 修 教 授 北 徹

論 文 内 容 の 要 旨

1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$ は骨代謝において重要な役割を果たしている。一方, 1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$ は種々の腫瘍細胞や皮膚細胞の増殖抑制, 分化誘導作用, 免疫調節作用などを有して多岐にわたっている。1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$ は in vitro で dose dependent にメサングウム細胞の増殖抑制作用が増強し, in vivo では 5/6 腎摘ラットを用いた実験腎炎モデルにおいて尿アルブミンの排泄減少作用, メサングウム細胞の増殖抑制や糸球体硬化を抑制することがすでに報告されている。しかしながら一般に 1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$ は血清 Ca 値の上昇作用を認め, 臨床応用上の問題点であった。22-oxa-1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$ (OCT) は 1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$ の誘導体で, 強力な細胞増殖抑制作用, 分化誘導作用, 免疫能増強作用を示し, 血清 Ca 濃度の上昇作用は軽度である。この OCT を用いた腎における in vitro の実験でメサングウム細胞に OCT を投与すると dose dependent にメサングウム細胞の増殖抑制作用を有することがこれまでの研究で明らかとなった。本研究ではメサングウム増殖性腎炎モデルである抗 Thy 1 腎炎に対する OCT の効果を, 病理組織学的検討及び免疫組織学的に検討し, その成因の解析を行った。糸球体腎炎では OCT 投与は著明に糸球体細胞増殖を抑制し, 糸球体硬化病変も抑制した。さらにこの組織病変と平行し, 尿アルブミン排泄も減少させた。免疫組織学的検討では糸球体, 硬化病変が増強する 1 型コラーゲン, 4 型コラーゲン, α 平滑筋アクチン (α SMA) の発現を OCT は抑制した。その糸球体内の RNA の発現の検討では OCT は 1 型コラーゲン, 4 型コラーゲン, α SMA, proliferating nuclear antigen (PCNA) の発現を著明に抑制した。さらにそれらの成因に transforming growth factor- β (TGF- β) が関与しているか検討すると, OCT は糸球体の蛋白及び mRNA 発現レベルを有意に抑制した。1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$ は血清学的検討で高 Ca 血症を認めたのに対して, OCT では高 Ca 血症を認めなかった。この結果は OCT が 1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$ の有する細胞増殖抑制作用や細胞外基質の増生抑制作用を持ち, なおかつ, 1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$ の副作用である高 Ca 血症を来さない有用な物質であることが明らかで, TGF- β がその機序に関与している事が証明された。これらの結果により OCT は糸球体腎炎の新しい治療法の 1 つとして可能性のあることが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

22-oxa-1 α , 25-(OH) $_2$ D $_3$ (22オキサカルシトリオール: OCT は近年開発された 1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$ の誘導体で, 1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$ よりも強力な細胞増殖抑制作用, 分化誘導作用, 免疫能増強作用を有し, 血清 Ca 濃度の上昇作用は軽度である。本研究では, ヒトのメサングウム増殖性腎炎に類似するラットの腎炎モデルである抗 Thy 1 腎炎に対して, OCT の効果を検討した。その結果, OCT は尿アルブミン排泄抑制効果を認め, 組織学的にも明らかな細胞増殖抑制や糸球体硬化抑制が認められた。糸球体硬化症に関するマーカーであるコラーゲンと腎糸球体メサングウム細胞の形質転換のマーカーである α SMA (α 平滑筋アクチン) の発現を免疫組織学的検討にて行った。1 型コラーゲン, 4 型コラーゲンおよび α SMA は腎炎対照群では著明に増加しており, OCT や 1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$ の投与では明らかな抑制を認めた。また, 糸球体内の mRNA の発現においても同様に確認された。さらに, 糸球体硬化症における機序に TGF- β が関与していることを蛋白レベルおよび mRNA レベルで証明した。血清学的検討において 1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$ で認められる高 Ca 血症が, OCT の投与では認めな

かった。以上の研究結果は OCT が糸球体腎炎の新しい治療法の 1 つとして可能性があることが示された。

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14年4月1日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学術確認のための試問を受け、合格と認められたものである。