



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	CD74 expression is increased with amplified activation of parietal epithelial cells by lipopolysaccharide treatment in the mouse model of focal segmental glomerulosclerosis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	山崎, 健史
Description	配架番号 : 2173
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11691号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/58773
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Yamazaki_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 山崎 健史

	主査	教授	篠原	信雄
審査担当者	副査	教授	清水	宏
	副査	教授	水上	尚典
	副査	教授	岩永	敏彦

学 位 論 文 題 名

CD74 expression is increased with amplified activation of parietal epithelial cells by lipopolysaccharide treatment in the mouse model of focal segmental glomerulosclerosis.

（巣状分節性糸球体硬化症マウスモデルにおいて、リポポリサッカライド刺激によりボウマン嚢壁側上皮細胞の活性化が増幅され、CD74 発現が増強する）

巣状分節性糸球体硬化症（focal segmental glomerulosclerosis、FSGS）は、高度の蛋白尿を呈し、徐々に末期腎不全へと進行する原発性糸球体疾患である。糸球体硬化進展過程において、ボウマン嚢壁側上皮細胞（壁細胞）が糸球体病変形成に関与している事が明らかとなり、こうした現象を“壁細胞の活性化”と称する。申請者は、FSGS の動物モデルであるアドリアマイシン腎症マウス（ADR マウス）における壁細胞変化に焦点をあて、免疫組織学的検討により、CD74 が壁細胞活性化に関わる新たな因子である事を見出した。さらに LPS 投与を組み合わせ、壁細胞傷害の増幅を惹起し、壁細胞活性化を解析に有用な新規モデル（ADR-LPS マウス）を確立した。活性化増幅された壁細胞における CD74 のびまん性発現、Ki67 陽性壁細胞増加、CD74 発現性と p-ERK 発現性の経時的推移の一致などから、LPS 投与後の CD74 の一過性発現増強は、壁細胞活性化増幅に伴う増殖能獲得などの細胞活動性の亢進に関与している事が示唆された。

審査にあたり、岩永敏彦教授から、CD74 の免疫染色において、糸球体以外に尿細管上皮などにも発現している事に関して質問がなされた。申請者は、検討に際しては陰性対照を必ず準備して慎重に検討している件を説明した。また、CD44 の発現が糸球体係蹄内側にも認められる件について、その発現と活性化壁細胞との関連について質問がなされた。申請者は管腔への浸潤細胞などにも CD44 発現が認められ得る事から、該当の所見は炎症細胞浸潤を観察している可能性もある。ただし、壁細胞マーカーを共発現している CD44 陽性細胞は、活性化壁細胞と考えられる事を説明した。水上尚典教授から、CD74 発現を臨床応用していくためには今後どのような検討が必要と考えているかと質問があり、申請者は

CD44 が既にヒト腎疾患診断に応用されている事を説明した上で、CD74 に関してはまだヒト腎疾患での壁細胞における発現を確認できておらず、ヒト腎組織を用いた検討が必要であると回答した。また、治療に応用するための研究として、両分子の相互作用を探究する必要があるのではないかと質問があり、申請者は培養細胞を用いた実験系が必須と考えており、今後の課題であると回答した。清水宏教授より、各実験動物モデルの解析ポイントと個体数が統一されていないために各モデルを比較する事を難しくしていると指摘がなされた。また、壁細胞の CD74 発現を探索する事になった契機について質問がなされた。申請者は CD74 が CD44 と受容体複合体を形成し得る事が知られており、本研究の端緒となった件を説明した。また、基礎論文の作製にあたっては、CD74 発現の発見契機についてよりわかりやすく記載すべき事を助言された。篠原信雄教授より、ADR マウスの作成段階において、解析ポイントを複数設定するなどより詳細に検討すべきであったとの指摘がなされた。CD74 発現を確認する際、二種類の抗体を用いているが、示された結果はどちらの抗体を使用したものかと質問がなされ、申請者は全ての検討結果は CD74 モノクローナル抗体を用いたものであると説明した。免疫染色上の共発現性が分子間の共役を示し得るのか質問がなされ、申請者は CD74 と CD44 の両分子が受容体複合体を形成しているかどうかは本研究結果だけから断定できないと説明した。今後、免疫染色に加えて、他の実験系による検討も必要である事を助言された。また、CD74 の機能を抑制すると糸球体硬化機転にどのような変化が起こるのかと質問がなされ、申請者は壁細胞活性化が抑制される事によって、糸球体硬化進展が抑制されると推測していると回答した。

本論文は、糸球体硬化機転における壁細胞活性化に着目した研究を通じ、壁細胞活性化に CD74 が関与する事を見出し、新たな動物モデルを作製し、CD74 が壁細胞活性化段階の増殖能獲得に関与する可能性を示した点において高く評価された。本研究成果は壁細胞活性化による糸球体硬化機転の解明に寄与する事が期待される。

審査員一同は、これらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受け取るのに十分な資格を有するものと判定した。