



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on molecular pathogenesis of murine autoimmune glomerulonephritis : an early sign to the progression of chronic kidney disease indicated by injured podocytes [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	木村, 純平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第11735号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59305
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Junpei_Kimura_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨
Abstract of the dissertation

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名： 木 村 純 平
Name

学位論文題名
The title of the doctoral dissertation

Studies on molecular pathogenesis of murine autoimmune glomerulonephritis
- an early sign to the progression of chronic kidney disease indicated by injured podocytes -
(自己免疫性糸球体腎炎モデルマウスの分子病態に関する研究
— 慢性腎臓病の早期進行サインとしての足細胞傷害 —)

近年、高度医療化に伴う寿命の延長を背景に、ヒトおよび動物の慢性腎臓病（CKD）が世界的に急増している。CKD の進行は末期腎不全を引き起こし、心血管系疾患による死亡リスクを高めることから、その制御は医学・獣医学双方の課題である。腎臓は非再生性の臓器であるため、CKD では早期診断と治療が重要である。故に、現代の CKD 研究の最終目標は、その詳細な病理機序の解明と、それに基づく新たな診療法の開発である。そこで筆者は、CKD の主たる一次疾患である慢性糸球体腎炎（GN）に着目し、本研究では自己免疫性 GN モデルマウスを用い、CKD へと導く GN の分子病理、遺伝学的因子、および増悪因子を精査した。

第一章において、筆者は疾患モデルとして BXS^BB-Yaa マウスを用い、腎臓および尿の異常を精査した。本マウスは Y 染色体上に変異遺伝子座（Yaa）を有し、自己免疫性 GN を発症する。BXS^BB-Yaa マウスは糸球体総核数の増加とメサンギウム基質の増生を特徴とする膜性増殖性 GN を発症し、その尿細管間質には尿円柱による尿細管の拡張および囲管性細胞浸潤が認められた。尿中細胞診の結果、BXS^BB-Yaa マウスの尿中細胞数は病態進行と共に増加し、尿を用いた RT-PCR 法で糸球体足細胞、遠位尿細管（DT）上皮細胞、および集合管（CD）上皮細胞マーカーの mRNA が検出された。さらに、傷害を受けた DT および CD は C3 を産生しており、C3 mRNA は BXS^BB-Yaa マウスの尿中で高率に検出された。以上より、CKD 進行において傷害を受けた腎臓の上皮細胞は尿中に脱落することが明らかとなった。

多くの CKD の病態では、まず血液尿関門（BUB）破綻を含む糸球体病変（GL）が現れ、次いで漏出蛋白が尿細管間質病変（TIL）を引き起こし、最終的に末期腎不全（ESRD）へと

移行する。そこで筆者は、CKD の早期進行サインとして足細胞傷害に着目し、その分子病理を精査した。足細胞は BUB を制御する糸球体の上皮細胞として機能的に重要である。本章では、BXS^B-Yaa マウスに加えて、第一染色体テロメア領域に自己免疫性 GN 原因遺伝子座を持つ B6.MRL マウスを自己免疫性 GN モデルとして用いた。両マウスは明らかな膜性増殖性 GN を呈し、血中抗 dsDNA 抗体濃度および尿中アルブミンクレアチニン比 (uACR) は各対照群のそれらに比べて有意に高かった。電顕観察では、足細胞領域に足突起の癒合、および不整な微絨毛様構造が観察された。両マウスにおける各足細胞機能因子の蛋白および糸球体内 mRNA 発現量は対照群のそれらに比べて低く、特に後者は uACR と負の相関を示した。これらの結果は、CKD 進行における足細胞の形態機能の重要性を示しており、その異常は臨床病理学的に悪性の病理変化であることを強調した。

第三章において、筆者は GL 形成に関与する遺伝的因子を解析した。Yaa 原因遺伝子座を持たない雌 BXS^B マウスを経時的に観察したところ、加齢と共に血中抗 dsDNA 抗体濃度の増加、脾/体重量の増加、および膜性増殖性 GN の発症を示した。一方、観察期間を通じて雄 BXS^B マウスは自己免疫傾向および GN 発症を示さなかった。糸球体の遺伝子発現を雄 BXS^B-Yaa と BXS^B マウスで網羅的に比較したところ、Fcgr3 および Ifi202b の発現量が前者で顕著に増加していた。これらの遺伝子は第一染色体テロメア領域に位置する自己免疫性 GN の原因遺伝子候補である。また、雌 BXS^B マウス腎臓においても、Fcgr3 および Ifi202b の発現量は対照群のそれらよりも高く、加齢と共に増加した。以上の結果より、BXS^B 系統における CKD 進行は自己免疫応答における性差、ならびに Yaa 遺伝子座による第一染色体テロメア領域由来 GN 原因遺伝子の発現増強作用の影響を強く受けることが示唆された。

第三章の結果は、GN 進行を制御する遺伝子が Yaa 遺伝子座上に存在することを示唆する。第四章では、Yaa 遺伝子座上の Toll-like receptor (TLR) ファミリーに着目し、CKD 診療における分子標的としての可能性を検証した。近年、TLR ファミリーは局所の自己免疫応答を制御する抗原センサーとして注目されている。BXS^B-Yaa および B6.MRL マウス糸球体における TLR ファミリーの遺伝子発現を網羅的に解析した結果、Tlr8 とその下流因子の発現量が対照群よりも有意に高かった。マウス腎臓において TLR8 蛋白・mRNA は糸球体足細胞特異的に局在し、ヒトでも TLR8 蛋白は糸球体足細胞に局在した。BXS^B-Yaa マウスの糸球体において、Tlr8 発現量は uACR と正の相関を、足細胞機能因子の発現量と負の相関を示した。さらに、TLR8 の内因性リガンドである miR-21 の量は、BXS^B-Yaa マウスの糸球体および血清で対照群のそれらよりも多かった。また、尿中 Tlr8 mRNA は BXS^B-Yaa マウスで対照群よりも高レベルに検出された。これらの結果は、TLR8 シグナルの過度の活性化は CKD の足細胞傷害に深く関与し、TLR8 は CKD の新たな診療法開発の標的分子となる可能性を示した。

結論として、筆者は慢性 GN モデルマウスを用いて CKD の分子病態を明らかにし、足細胞傷害が CKD の早期進行サインになることを示した。TLR8 は CKD、特に慢性 GN における足細胞傷害の早期診療法の開発に有用な標的分子になる。本研究で得られた結果は、医学および獣医学領域における CKD 制圧に寄与する重要な基礎的知見となる。