



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_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（獣医学）

氏名：木 村 純 平

審査委員	主査	教授	昆	泰	寛
	副査	教授	滝	口	満
	副査	教授	木	村	享
	副査	准教授	市	居	修

学位論文題名

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。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、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、筆者は自己免疫疾患モデルである BXSB-*Yaa* マウスの腎臓および尿の異常を精査した。その結果、雄マウスにおいて膜性増殖性 GN、尿細管拡張および囲管性細胞浸潤が認められた。さらに、尿中細胞数は増加し、尿の RT-PCR 法で糸球体足細胞、遠位尿細管上皮細胞および集合管上皮細胞の mRNA が高率に検出された。以上より、CKD 進行においては、傷害を受けた腎臓の上皮細胞が尿中に脱落することが明らかとなった。

第二章において、筆者は糸球体足細胞傷害に着目した。本章では、BXSB-*Yaa* マウスに加えて B6.MRL マウスを用いた。電顕的に、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。両マウスにおける足細胞機能因子群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、特に後者は尿中アルブミン／クレアチニン比 (uACR) と負の相関を示した。以上より、CKD 進行における足細胞の形態機能の重要性が明らかとなった。

第三章において、筆者は GN 発症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 BXSB マウスは加齢性に GN を発症したが、雄 BXSB マウスは GN を発症しなかった。さらに、雌 BXSB マウスおよび雄 BXSB-*Yaa* マウスは、高い *Fcgr3*

および *Ifi202b* の発現を示し、それらは加齢性に増加した。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疾患の候補遺伝子である。以上より、BXSB マウスの CKD 進行は、第一染色体テロメア領域由来自己免疫疾患候補遺伝子の発現増強作用、および性差の影響を強く受けることが明らかとなった。

第四章では、CKD 診断に応用可能な分子標的を選抜するため、Toll-like receptor (TLR) ファミリーに着目した。BXSB-*Yaa* 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有意に高かった。TLR8 蛋白・mRNA は糸球体足細胞に特異的に局在し、その発現量は uACR および足細胞機能因子群の発現量と相関を示した。さらに、TLR8 の内因性リガンドである miR-21 の発現量は、BXSB-*Yaa* マウス糸球体および血清で対照群のそれらよりも高かった。また、尿中 *Tlr8* mRNA は BXSB-*Yaa* マウスで対照群よりも高かった。以上より、TLR8 シグナルの活性化は CKD の足細胞傷害に深く関与し、CKD 診断治療における新たなターゲットとなることが明らかとなった。

結論として、筆者は CKD、特に自己免疫性 GN における分子病態およびその増悪因子を明らかにし、CKD 診断および治療法開発に有用な新規標的分子として TLR8 を発見した。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 根治に寄与する重要な基礎的知見となる。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者木村純平氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第6条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。

(1, 472 文字)