HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	カルシニューリン阻害薬による腎毒性を呈するマウスモデルにおけるCD44陽性糸球体壁側上皮細胞の役割 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	林, 麻子
Description	配架番号：2310
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12569号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66092
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Asako_Hayashi_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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　林　麻子

	主査	教授　岩永　敏彦
審査担当者	副査	教授　清水　伸一
	副査	教授　水上　尚典
	副査	教授　篠原　信雄

学 位 論 文 題 名

カルシニューリン阻害薬による腎毒性を呈する
マウスモデルにおける CD44 陽性糸球体壁側上皮細胞の役割
(The role of CD44-positive glomerular parietal epithelial cells
in the mouse model of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity)

シクロスポリン（CsA）は移植領域、自己免疫性疾患、腎疾患治療に広く用いられており、その有用性が示されてきた。一方、これらの疾患の多くは、治癒や病状の改善を得るのに長期間を要し、CsA の長期間投与を必要とする。このような状況下における問題の１つとして CsA による腎毒性であるシクロスポリン腎症（CsA-induced nephropathy: CsAN）が挙げられる。慢性 CsAN は不可逆的な構造変化を伴うため、早期の発見、介入が重要である。本論文は、CsAN におけ巣状分節性硬化症（focal segmental glomerulosclerosis: FSGS）と活性化壁側上皮細胞（glomerular parietal epithelial cell: PEC）の関係について検討した報告である。まず、マウスモデルを用いて CsAN における FSGS を作製し、CsAN に伴う活性化 PEC の出現を確認した。次に CsAN における活性化 PEC の出現とポドサイト傷害との関連を検討し、CsAN における活性化 PEC の出現はポドサイト傷害の程度に相関することを明らかにした。また、これまで明らかにされてこなかった活性化 PEC 発現起点に関しても検討し、CsAN における活性化 PEC の出現は FSGS の形成よりも明らかに先行し、極軽度のポドサイト傷害を反映していることを見出した。

審査にあたり、副査の篠原教授より、①CsA の投与量は治療量に比べると非常に多いが、全例同程度に FSGS が形成されたのか、②CD44 を発現させた直接的な原因やメカニズムは何か、③今後の臨床応用について、尿だけではなく定期的な腎生検での CD44 発現の確認などが必要と考えるか、について質問があった。それに対して、申請者は、①組織学的な重症度には個体差があり、全例同程度には FSGS の形成はみられなかった、②今回の研究ではポドサイト傷害と PEC への CD44 発現の時期を検討するにとどまり、直接的なメカニズムを検討するには至らず、本研究の限界であった、③現段階では尿中 CD44 は検出できず、その他の尿中成分でも CsAN は感知できない。今回の研究でポド

サイト傷害が極軽度の段階で CD44 が発現しており、不可逆的な病変形成の前に治療の変更などを考慮することが可能となるため、腎生検での CD44 の確認をする臨床学的意義も大きいと考える、と回答した。副査の水上教授より、①学童期でも CsAN による末期腎不全はあるのか、どのくらいの割合か、②蛋白尿がコントロール群と差がない状態で FSGS といえるのか、③PEC の活性化と FSGS 形成がどのように関わっているのか、④原疾患による FSGS と原疾患治療での CsAN による FSGS の鑑別ができるのか、について質問があった。申請者は、①申請者自身の経験で学童期の CsAN による末期腎不全は経験がなく文献上もはっきりとした割合の報告はないが、CsA の血中濃度が高い場合に CsAN となることは報告があり、臨床上重要な問題である、②FSGS は組織学的な病名なので、蛋白尿がみられない段階でも FSGS を形成していることは矛盾はないと考える、③ポドサイトが強い傷害をうけると、ポドサイトが糸球体基底膜から剥離脱落し、その脱落部にむかって、活性化 PEC が遊走し糸球体基底膜と癒着し、細胞外基質を形成し、硬化病変を形成するということが複数の実験で報告されており、本モデルも同様の機序と考えられる、④PEC での CD44 発現だけではなく、本研究のように尿細管間質障害や動脈病変についても検討することで、原疾患と CsAN の区別が可能であると考えると回答した。副査の清水教授より、①尿蛋白が 12 週までしか記載がないのはなぜか、②本研究の発想について、③薬剤投与量はどのように決定したのか、④本モデルを作製するにあたり、血中濃度は今回の目標血中濃度で適切であったかなどについて質問があった。申請者は、①20 週以降、マウスの全身状態が不良で尿の採取が困難でデータが得られなかった、②CsA は我々の分野では非常に重要な薬剤であるが、疾患の性質上、長期投与を余儀なくされ、慢性 CsAN は不可避な臨床上の問題である。過去の報告や我々のグループでアドリアマイシン腎症を用いた研究から強いポドサイト傷害から FSGS が形成され、その過程で PEC に CD44 が発現するということが示されていたので CsA においても同様のことがおこる可能性があり、CsAN の早期発見につながると考えた。③過去の尿細管間質病変、動脈病変を研究するための CsAN マウスモデルで多く用いられた投与量を参考に決定した、④FSGS 形成確認の前に死亡したマウスや、モデルとしては非常に長期間を要することから、本血中濃度が CsAN の FSGS 形成モデルとして適切であったかどうかはさらに検討する必要がある、と回答した。主査の岩永教授より、①コントロール群の体重が途中から減少しているのはなぜか、②CsA 投与 25 週でコントロール群でも尿細管間質障害を呈しているのはなぜかについて質問があった。申請者は、①加齢性変化またはオリーブオイル投与の可能性、②加齢性変化の可能性があると回答した。

この論文は、CsAN においても活性化 PEC が出現することを世界で初めて示し、さらに活性化 PEC の出現とポドサイト傷害との関連について解析したことにより高く評価され、今後 PEC における CD44 の出現は CsA 投与患者における FSGS 形成の早期マーカーの一つとしても期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。