



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Studies on morphofunctional interactions between epithelial cells composing blood-urine barrier in mice : as a role for immunological gate regulating renal pathology [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	MASUM, Md. Abdul
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第13498号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74770
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Md._Abdul_MASUM_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：Md. Abdul Masum

Name

Studies on morphofunctional interactions between epithelial cells composing
blood-urine barrier in mice

- as a role for immunological gate regulating renal pathology -

（マウス血液-尿関門を担う上皮細胞間相互作用に関する形態機能学的研究
－腎病変を制御する免疫学的ゲートとしての役割－）

近年、動物およびヒト共に慢性腎臓病（CKD）の症例数が増えている。本症は心血管疾患リスクを増加させ、その進行は透析を必要とする末期腎不全（ESRD）を導くため、CKD 症例数の増加は世界的に深刻な問題である。それ故、本症の早期診断と治療は“汎動物科学的観点”からも重要な課題である。重要なことに、多くの CKD は血液尿関門（BUB）の構成要素を障害するため、その病理機序の解明はより有効な CKD 制御に繋がると考えられる。本学位論文では、著者は CKD 進行における BUB 構成要素の傷害とその病理学的な影響を明らかにした。さらに、BUB 構成要素は局所の免疫学的ゲートとして機能することを示した。

第 1 章では、糸球体 BUB 構成要素の病理学的クロストークを評価した。BXSB/MpJ-Yaa (Yaa)を自己免疫性糸球体腎炎（AGN）に起因する CKD モデルマウスとして用いた。透過型電子顕微鏡（TEM）解析は BUB 構成要素である足細胞の超微細構造学的な細胞傷害を明らかに示した。また、独自の病理解析手法として改変走査型電子顕微鏡（mSEM）解析を応用し、TEM 同様、足細胞傷害を可視化した。さらに、Yaa 糸球体における足細胞機能関連分子や血管内皮細胞マーカー分子の発現は健常対照 BXSB/MpJ (BXSB) よりも有意に減弱した。また、糸球体の足細胞と血管内皮細胞の細胞傷害指標は互いに相関し、それらは自己免疫異常および腎機能悪化の指標とも相関した。以上より、著者は AGN に起因した CKD における BUB 構成要素、特に足細胞と血管内皮細胞の病理学的クロストークを示した。また、その評価における mSEM 解析の有用性を示した。

著者は第 2 章において、糸球体 BUB 同様、尿細管間質にも尿細管上皮細胞と

周囲の血管内皮細胞から成る BUB が存在し、それらの病理学的クロストークは尿細管間質障害 (TIL) に関連し、CKD 進行に寄与する可能性を考えた。Yaa に加え、本章では CKD における TIL モデルとして尿管結紮(UUO)モデルを用いた。Yaa および UUO モデル共に尿細管上皮細胞傷害や間質の炎症を伴う TIL を示した。TEM 解析において、両モデル共に尿細管周囲の血管内皮細胞に細胞傷害像がみられた。さらに、UUO モデルの尿細管周囲 CD34 陽性血管内皮細胞数は計測した全て TIL 指標と有意に負の相関を示した。一方、Yaa のそれは尿細管間質の炎症指標および糸球体傷害指標と負に相関した。以上、本結果は CKD の TIL 進行に尿細管間質 BUB 構成要素の傷害が深く関与すること、また糸球体 BUB と尿細管間質 BUB は病理学的に相互に関与することを強く示唆した。

近年、BUB 構成細胞は自然免疫応答を介して腎障害プロセスに関与することが示唆されている。第3章では、著者は自然免疫応答関連分子である Toll like receptor 9 (TLR9)に着目し、Yaa を用いて CKD におけるその発現動態と BUB の関連性を評価した。TLR9 の mRNA と蛋白は足細胞と尿細管周囲の血管内皮細胞に局在し、それらの発現は BXSb よりも Yaa で強かった。分離した糸球体および尿細管間質における TLR9 およびその下流分子候補の mRNA 発現量は BXSb よりも Yaa で高かった。分離した糸球体および尿細管間質における TLR9 の mRNA 発現量は各組織傷害スコアおよび局所の下流分子候補の mRNA 発現量と有意に相関した。また、mSEM 解析で Yaa の糸球体および尿細管間質における BUB 構成細胞の細胞傷害を明らかにした。以上より、CKD において、足細胞と尿細管周囲の血管細胞における TLR9 発現の増加は各々の細胞傷害と病変形成に関与すると考えられた。

結論として、著者は CKD の分子病態を解析し、BUB 構成要素の傷害が糸球体および尿細管間質の障害に深く関与することを示し、また BUB 構成要素間および糸球体と尿細管間質の BUB 間における病理学的クロストークを明らかにした。特に TLR9 は CKD 進行時の各 BUB 障害に深く関与するため、新たな診断ならびに治療のターゲットとして興味深い。

(1,496 文字)