



Title	Studies on the epithelial injury-related molecules inducing the urinary system disorders in animals [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	難波, 貴志
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第15512号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/89933">https://hdl.handle.net/2115/89933</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Takashi_Namba_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：難波 貴志

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

## 学位論文題名

Studies on the epithelial injury-related molecules inducing the urinary system disorders in animals

(動物の泌尿器異常を導く上皮障害関連分子の研究)

慢性腎臓病（CKD）はヒトの主要な泌尿器疾患であり、イヌやネコにおいてもその症例数が増加している。腎臓から尿道に至る尿路では、各管状構造を内張りする上皮が尿とその実質組織を画し、尿—上皮バリア（UEB）を形成する。既報において、泌尿器の病態形成機序の一つとして、UEBの崩壊とそれに付随する上皮病態関連分子の発現異常が報告されている。その中でも、IL-36 $\alpha$ および17型コラーゲンA1（COL17A1）の発現は、それぞれ傷害された腎上皮細胞（REC）および尿路上皮細胞（UC）で増加する。これら泌尿器に発現する上皮病態関連分子は、治療標的や尿中の病態診断マーカーの候補として重要である。そこで本研究では、疾患モデルマウスと臨床検体を用いて、両分子を介した泌尿器疾患発症機構を理解し、獣医療および医療の発展に貢献することを目的とした。

第一章では、REC障害関連分子としてIL-36受容体（IL-36R）およびそのリガンド群（IL-36群）に着目した。IL-36群はIL-1ファミリーに属し、3つの作動分子（IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$ ）と2つの拮抗分子（IL-36Ra、IL-38）から成る。自己免疫性腎炎モデルマウスMRL/MpJ-*Fas*<sup>lpr/lpr</sup>（MRL/lpr）を用いた解析によって、IL-36 $\alpha$ およびIL-38の腎臓内発現定量値が腎炎スコアと正に相関した。また、IL-36Rは腎臓内で遍在性に局在する一方、腎炎進行に伴い障害されたRECで発現誘導された。加えて、ネコ腎組織を用いた解析の結果、IL-36Rシグナルを介した腎病態形成機構は動物種に共通する可能性が示唆された。

第二章では、IL-36Rを欠損したMRL/lprマウス（IL-36R-KO）を用いて、その腎表現型を野生型マウスと比較した。その結果、雌雄IL-36R-KOの糸球体病理の重篤度および雌の尿細管間質の線維化は、野生型と比べ軽度だった。また、IL-36Rを介

さない核内 IL-36 $\alpha$  シグナルの存在が示唆された。腎臓における IL-36 $\alpha$  の過剰発現は、IL-36R 依存的および非依存的な経路を介して、糸球体および尿細管における UEB 崩壊に寄与すると考えられた。

第三章では、UC 障害関連分子として COL17A1 に着目した。COL17A1 は表皮のヘミデスモソーム構成分子として生理的な機能を担う。一方、本研究では、COL17A1 が閉塞性尿路疾患を呈したヒトやネコの尿管 UC で異所性に発現することを見出した。閉塞性尿路疾患モデルマウスにおいても、腎盤および尿管の UC で COL17A1 発現が検出されたことから、細胞接着、分化や増殖に関与することが明らかとなった。さらに、本モデルマウスの腎盤・尿管境界において、UC の脱落、顕著な COL17A1 発現誘導および腎盤実質への尿漏出が認められた。また、COL17A1-KO マウスでは、CXCL2<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>細胞の浸潤が軽度だった。以上、尿路閉塞病態において、COL17A1 は UC の増殖等の病態応答に関与する一方、炎症細胞の局所誘導にも寄与すると考えられた。

結論として、各泌尿器疾患モデルマウスを用いた解析により、本研究は、1) 腎炎の進行に伴い障害された REC では、IL-36 $\alpha$  優位な発現変化が糸球体および尿細管間質病変の形成に関与すること、2) 閉塞性尿路疾患において、COL17A1 が UC で異所性に発現し、尿路上皮の再構築と局所の炎症に関与することを示した。これら泌尿器における上皮障害関連分子は UEB 崩壊を導く一方、新たな治療標的および尿中診断マーカーになり得る。マウス、ネコ、ヒトにおける IL-36R と COL17A1 の泌尿器内発現動態には共通性がみられるため、これらの結果を汎動物学的視点から考察することは、獣医療さらにはヒト医療への応用に向けて意義深い。以上、本研究は動物ならびにヒトの泌尿器疾患に対する診断および治療戦略の発展に向けて、新たな知見を提供した。

よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 難波 貴志 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第 10 条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。

(1, 721 字)