



Title	Retinoids Regulate the Repairing Process of the Podocytes in Puromycin Aminonucleoside-induced Nephrotic Rats
Author(s)	鈴木, 朗
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43921
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	すずき 木 朗
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 7 5 8 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 15 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科情報伝達医学専攻
学 位 論 文 名	Retinoids Regulate the Repairing Process of the Podocytes in Puromycin Aminonucleoside-induced Nephrotic Rats (レチノイドはラットピュロマイシンアミノヌクレオシド腎症における、糸球体上皮細胞の修復を促進する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二 (副査) 教 授 安東 明夫 教 授 祖父江憲治

論 文 内 容 の 要 旨

(目的)

糸球体上皮細胞傷害は多量の蛋白尿の原因となる。蛋白尿は腎疾患の予後規定因子であり、また、多量の蛋白尿が見られる病態では患者の QOL も著しく低下する。従って、糸球体上皮細胞の修復を目指す治療が必要とされているが、そのような治療はいまだ開発されていない。今回、自然寛解する糸球体上皮細胞傷害モデルラットの修復過程を解析することにより、糸球体上皮細胞修復への手がかりを得る。

(方法ならびに成績)

レチノイン酸(RA)はビタミン A から Alcohol dehydrogenase (ADH) family と、Aldehyde dehydrogenase (ALDH) family による 2 段階の反応を経て産生される。微小変化型ネフローゼ症候群のモデルであり、糸球体上皮細胞足突起の一時的な退縮とその後の自然緩解が観察されるラット Puromycin aminonucleoside Nephrosis (PAN 腎症) において、蛋白尿のピークに一致して、ALDH family に属する RALDH2 の発現が糸球体内で亢進し、さらに、糸球体上皮細胞が RALDH2 を発現することを同定した。Retinoic acid receptor α (RAR α) が同様に、PAN 腎症の極期に糸球体上皮細胞において発現亢進することも確認した。以上より、PAN 腎症ラットの糸球体上皮細胞において、RA シグナル伝達が亢進していることが示唆された。RA シグナルの役割を検討するために、PAN 腎症ラットに All-*trans* RA (ATRA) を投与したところ、用量依存的に蛋白尿は減少し、逆にビタミン A 欠乏食投与下に、PAN 腎症を惹起したところ、蛋白尿が遷延した。ATRA を投与された PAN 腎症ラットでは、糸球体上皮細胞足突起の退縮が軽度であり、ATRA が足突起の修復を促進することが示唆された。PAN 腎症において、糸球体上皮細胞間に存在するスリット膜に局在する *nephrin* の発現が低下することがすでに報告されている。PAN 腎症に ATRA を投与した場合、その *nephrin* の発現低下が軽度であることを見出した。*nephrin* の転写調節領域に、Retinoic acid response element (RARE) と考えられる配列が 3 カ所存在し、これらを含む 2 kb の領域の転写活性は ATRA の濃度に依存して上昇することが明らかとなった。また、pan RAR antagonist である、BMS-189453 が共存した場合、ATRA による転写活性の上昇は、BMS-189453 の濃度依存的に抑制されることを示した。

以上から、傷害された糸球体上皮細胞の修復には ATRA が必要であり、その ATRA を産生するために、糸球体上

皮細胞が自ら RALDH2 を発現することが明らかとなった。また、ATRA の標的分子のひとつは、nephryn であることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

蛋白尿は腎疾患のスクリーニングに用いられるのみならず、腎疾患予後規定因子でもある。また、ネフローゼ症候群を来した場合は、浮腫、胸腹水の原因となり、患者の QOL を著しく低下させる。蛋白尿の原因は 1 つではないが、多量の蛋白尿が観察される症例においては、糸球体上皮細胞の傷害が観察される。従って、糸球体上皮細胞を修復する治療が、腎疾患の予後改善、患者の QOL 改善のため必要とされているが、未だこのような治療は開発されていない。

鈴木朗君は糸球体上皮細胞の発生、分化に関与する遺伝子は、その修復にも関与すると推測し、まず、ラットを用いて、腎発生に関わる遺伝子を包括的に同定した。これらの遺伝子の中から、発生途上の腎上皮に発現するレチノイン酸合成酵素である、retinaldehyde dehydrogenase type2 (RALDH2) に着目した。自然寛解する糸球体上皮細胞傷害モデルである Puromycin Aminonucleoside-induced nephrosis (PAN 腎症) において、RALDH2 は糸球体上皮細胞において発現が増強し、レチノイン酸レセプターである RAR α も同様に糸球体上皮細胞において発現増強を認めた。レチノイン酸を投与すると、PAN 腎症は改善し、逆にビタミン A 欠乏食投与によりレチノイン酸欠乏状態をつくり、PAN 腎症を惹起すると、その寛解は遅延した。以上から、糸球体上皮細胞の修復にレチノイン酸が必要であることが明らかとなったが、さらに、その分子機構について研究をすすめ、レチノイン酸の糸球体上皮細胞修復機構の一部は、ネフリンの転写誘導であることを示した。

本研究は、レチノイン酸が腎疾患治療薬としての使用できる可能性を示した。また、ビタミン A 欠乏が腎疾患の予後を増悪させることも示唆した。これらは、全く新しい知見であり、また腎疾患臨床の場で応用できるものである。以上より、本研究は学位に値するものと認める。