

Title	Counteractive effects of HGF on PDGF-induced mesangial cell proliferation in a rat model of glomerulonephritis
Author(s)	別所, 一彦
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45491
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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	別 所 一 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 9 1 0 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 17 年 1 月 31 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学 位 論 文 名	Counteractive effects of HGF on PDGF-induced mesangial cell proliferation in a rat model of glomerulonephritis (ラット糸球体腎炎モデルにおける PDGF 依存的メサンギウム細胞増殖に対する HGF の抑制効果)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中村 敏一 (副査) 教 授 大 菌 恵一 教 授 奥山 明彦

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

各種組織・臓器が慢性的な傷害に曝されると共通の病態として組織の線維化を伴う機能不全に至る。慢性腎不全、肝硬変、肺線維症などが代表的な慢性線維性疾患であり、これら慢性線維性疾患に対する有効な治療法は未だ確立されていない。申請者の所属する研究室ではこれまでに HGF (hepatocyte growth factor : 肝細胞増殖因子) が様々な線維性疾患に対し強い抗線維化・治癒作用を示すことを明らかにしてきたが、HGF の抗線維化作用の機序については不明な点が残されている。そこで申請者は HGF の抗線維化作用機構を明らかにする目的で、糸球体における間質の増生・線維化を特徴とする Thy-1 腎炎モデルを用い、間質増生と線維化において鍵となるメサンギウム細胞の増殖に対する HGF の効果を解析した。

【方法ならびに成績】

ラットに抗 Thy-1 抗体を投与すると、糸球体におけるメサンギウム細胞の活性化(形質転換)と活発な増殖に続き、コラーゲンやフィブロネクチンなどの細胞外基質の沈着が認められた。この時メサンギウム細胞に対する HGF の作用を明らかにするため c-Met/HGF レセプターの発現を解析したところ、メサンギウム細胞において活性化の指標となる α -smooth muscle actin (α -SMA) の発現誘導と一致して c-Met/HGF レセプターの発現誘導が認められ、活性化メサンギウム細胞は HGF の標的細胞となることが示唆された。一方、ラット腎糸球体からメサンギウム細胞を分離・培養すると、 α -SMA の発現誘導を伴う活性化が認められるが、in vivo と同様にその活性化と一致して c-Met/HGF レセプターの発現が誘導された。そこで培養メサンギウム細胞の増殖に対する HGF の作用を、メサンギウム細胞に対する強力な増殖促進因子として知られる血小板由来増殖因子 (PDGF) の作用と比較した。PDGF は活性化メサンギウム細胞の DNA 合成を強く促進したのに対し、HGF は PDGF によって促進される DNA 合成をほぼ完全に抑制した。またこの時、PDGF は DNA 合成に先立って ERK (extracellular signal-related kinase) のリン酸化を誘導したが、HGF は PDGF によって引き起こされる ERK のリン酸化を阻害した。これらの結果に基づき Thy-1 腎炎モデルラットにリコンビナント HGF を投与したところ、HGF 投与によって糸球体における ERK のリン酸化が抑制され

るとともに、活性化メサンギウム細胞の増殖が選択的に抑制された。

【総括】

糸球体の線維化に関与する活性化されたメサンギウム細胞はc-Met/HGFレセプターを発現するHGFの標的細胞であり、HGFは活性化メサンギウム細胞の増殖を担うPDGFに拮抗的に作用することによりその増殖を抑制することを初めて明らかにした。これまでHGFの抗線維化作用には上皮細胞や血管内皮細胞の再生促進・抗細胞死作用が関与することが知られていたが、本成果はHGFが組織線維化をもたらす間質細胞に直接作用し、その増殖に抑制的に働くことを初めて明らかにしたものであり、HGFの抗線維化作用における新しい機序を明らかにしたものである。

論文審査の結果の要旨

申請者の所属する研究室ではこれまでにHGFが様々な線維性疾患に対し強い抗線維化・治癒作用を示すことを明らかにしてきたが、HGFの抗線維化作用の機序については不明な点が残されていた。そこで申請者はHGFの抗線維化作用機構を明らかにする目的で、Thy-1腎炎モデルおよびメサンギウム細胞の培養系を用い、糸球体の間質増生と線維化において鍵となるメサンギウム細胞の増殖に対するHGFの効果を解析した。

その結果、申請者は腎炎を引き起こされた糸球体中および培養系のメサンギウム細胞において、その活性化と一致してc-Met/HGFレセプターの発現誘導が認められ、活性化メサンギウム細胞はHGFの標的細胞となることを明らかにした。また培養メサンギウム細胞の増殖に対するHGFの作用をPDGFの作用と比較し、HGFがPDGFによって強く促進される培養メサンギウム細胞のDNA合成をほぼ完全に抑制すること、またこの時HGFはPDGFにより誘導されるERKリン酸化の長期持続を阻害することにより細胞増殖を抑制する事を明らかにした。さらに申請者はThy-1腎炎モデルラットにリコンビナントHGFを投与し、HGF投与によって糸球体におけるERKのリン酸化が抑制されるとともに、活性化メサンギウム細胞の増殖が選択的に抑制され、その結果糸球体の線維化が抑制されることを確かめた。

これまでHGFの抗線維化作用には上皮細胞や血管内皮細胞の再生促進・抗細胞死作用が関与することが知られていたが、申請者の研究によりHGFが組織線維化をもたらす間質細胞に直接作用し、その増殖に抑制的に働くことが初めて明らかとなった。申請者の行った研究はHGFの抗線維化作用における新しい機序を明らかにした点で独創的であり、別所一彦氏の論文は博士の学位授与に値するものであると考える。