

Title	Roles of TGF- β 1 and apoptosis in the progression of glomerulosclerosis in human IgA nephropathy
Author(s)	千原, 由佳菜
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47514
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"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名 ち 原 ゆ 佳 菜

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 20579 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 18 年 4 月 24 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 Roles of TGF- β 1 and apoptosis in the progression of glomerulosclerosis in human IgA nephropathy
(ヒト IgA 腎症の糸球体硬化進行における TGF- β 1 とアポトーシスの役割)

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 荻原 俊男

(副査)

教 授 辻本 賀英 教 授 奥山 明彦

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

近年、重症ヒト IgA 腎症での生化学的・病理学的アプローチにより、糸球体障害が進行した腎組織では TGF- β 1 の発現が亢進し、糸球体細胞のアポトーシス誘導が認められることが示されている。また、メサンギウム細胞において TGF- β 1 がアポトーシスを誘導することが報告されている。しかし、ヒト IgA 腎症において TGF- β 1 が糸球体細胞のアポトーシスに関与していることを示す報告はほとんどない。本研究では、中等症のヒト IgA 腎症を対象に、IgA 腎症の進展における糸球体細胞での TGF- β 1 の発現ならびにアポトーシス誘導の役割及び両者の相互関係を明らかにすることを目的とした。

[方法]

対象は、獨協医科大学病院循環器内科に入院もしくは通院中の腎生検により IgA 腎症と診断された患者で、1日 1g 以上の蛋白尿を認め、血清クレアチニン 1.5 mg/dl 未満の 32 人 (男性 14 人、女性 18 人、平均年齢 44 \pm 3 歳) であった。すべての患者について、本研究についてのインフォームドコンセントを得た。糸球体硬化が IgA 腎症の予後不良を規定する因子の 1 つであることが知られているため、既報に従い、糸球体硬化を 0-3 に score 化して評価した。0 は、糸球体硬化のないもの、1 は糸球体硬化が 25%未満、2 は 25-50%、3 は 50%より大きいものとした。糸球体の総数に対する score の平均を Glomerular Sclerosis Index(GSI)とし、GSI に従い患者を group I (GSI<0.3 : n=9)、group II (0.3 \leq GSI<1.0 : n=11)、group III (0.3<GSI \leq 1.0 : n=12) の 3 群に分類した。生検時に血圧、尿蛋白排泄量、腎機能、血清 IgA などを測定した。糸球体、尿細管・間質、血管障害、間質の線維化、リンパ球浸潤は、光学顕微鏡を用いて score 化し半定量評価をおこなった。糸球体面積、糸球体細胞数、糸球体係蹄面積、血管径は、MacScope コンピューターシステムにより自動計測した。Real-time PCR 法 (Taq Man 法) を用いて、TGF- β 1 とアポトーシス誘導因子である caspase-3 の mRNA 発現を定量評価した。TGF- β 1 発現細胞の同定のための免疫組織化学とアポトーシス細胞検出のために TUNEL 染色を行った。

[成績]

腎組織生検時の臨床背景は、GSIのgroup IIIがgroup IおよびIIと比べてCcrが有意に低値であった以外は、糸球体障害率の重症度による有意な差は群間でみられなかった。

組織学的評価では、GSIの進んだ群で、糸球体面積、尿細管・間質障害、間質の線維化、リンパ球浸潤の有意な増加を認めた ($p < 0.05$)。TUNEL indexは、group IIIで有意に高値であった ($p < 0.01$)。TGF- β 1とcaspase-3のmRNAにおいても、group IIIで有意に高値であった ($p < 0.05$)。TGF- β 1は、GSIと正の相関 ($p < 0.001$)があり、Ccrとは負の相関 ($p < 0.01$)があった。caspase-3もGSIとの正の相関 ($p < 0.05$)があった。さらに、TGF- β 1 mRNA発現は、caspase-3 mRNA発現と強い正の相関があった ($r = 0.76$, $p < 0.0001$)。

また、TGF- β 1の抗体を用いた免疫組織染色では、糸球体内にある血管内の単核球が染色され、間質に浸潤したリンパ球は染色されなかった。

[総括]

ヒトIgA腎症において、糸球体障害の進展に伴い、TGF- β 1やcaspase-3のmRNA発現が亢進し、TUNEL染色陽性細胞数が増加した。さらに、TGF- β 1とcaspase-3のmRNAの発現量は強い正の相関を示した。これらのことから、TGF- β 1は糸球体障害が中等度の段階からヒトIgA腎症の進展に関与し、その機序の一部に糸球体細胞のアポトーシスの誘導が関与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

重症ヒトIgA腎症で、糸球体障害が進行した腎組織ではTGF- β 1の発現が亢進し、糸球体細胞のアポトーシス誘導が認められることや、メサンギウム細胞においてTGF- β 1がアポトーシスを誘導することが報告されている。しかし、ヒトIgA腎症においてTGF- β 1が糸球体細胞のアポトーシスに関与することを示す報告は無い。本研究では、中等症のヒトIgA腎症を対象に、IgA腎症の進展における糸球体細胞でのTGF- β 1の発現ならびにアポトーシス誘導の役割及び両者の相互関係を検討した。

本研究により、糸球体硬化の進んだ群で、糸球体面積、尿細管・間質障害、TGF- β 1とアポトーシス誘導因子であるcaspase-3 mRNAの有意な増加を認めた。糸球体硬化とTGF- β 1およびcaspase-3のmRNAの間に相関を認め、さらに、TGF- β 1とcaspase-3のmRNAの間にも相関を認めた。以上の結果より、糸球体障害が中等度の段階からすでにTGF- β 1がヒトIgA腎症進展に関与すること、障害進展の機序の一部に糸球体でのアポトーシスを誘導することが示唆された。

本研究は、中等症ヒトIgA腎症の糸球体障害進展の機序解明に貢献するものであり、学位の授与に値すると考える。