OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Effect of interleukin-6 receptor blockage on renal injury in apolipoprotein E-deficient mice
Author(s)	華山, 真理
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54220
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、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

【20】

氏名	華山真理（はなやままり）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第　２３３４７　号
学位授与年月日	平成21年９月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Effect of interleukin-6 receptor blockage on renal injury in apolipoprotein E-deficient mice （ApoE欠損マウスにおける腎障害に対するIL-6受容体阻害の影響）
論文審査委員	（主査） 教授　楽木　宏実 （副査） 教授　奥山　明彦　　教授　下村伊一郎

論文内容の要旨

〔　目　的　〕

脂質異常症が腎疾患の促進に関与していることは、これまで臨床や基礎研究で報告されてきたが、その腎障害のメカニズムは未だ明確にされていない。その病因の一つとして、脂質異常症により引き起こされた炎症が、腎障害に重要な役割を担っていることが示唆されている。本研究では、炎症性サイトカインであるインターロイキン6（IL-6）の腎障害への関与を、重度の脂質異常症を発症するApoE欠損マウスを用いて検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

6週齢のApoE欠損マウスを、抗IL-6レセプター抗体であるMR16-1投与群、コントロール抗体であるrat IgG投与群、および生理食塩水（生食）投与群の3群に無作為にグループ分けを行い、各群それぞれの抗体もしくは生食の皮下注射を週１回の間隔で4週間継続して行った。また、それぞれの群のマウスに対して、6週齢より高脂肪食を与え、6週齢と10週齢で採血と血圧測定、10週齢で解剖を行い、尿タンパク量と腎臓の病理組織学的変化を評価し、抗マウスIL-6抗体およびCD68を用いて腎臓の免疫組織染色を行った。

試験開始時の6週齢では、3群共に血液検査結果、血圧、体重に差は認めなかった。高脂肪食負荷を行った10週齢では、各群共に血中総コレステロール、トリグリセリド、遊離脂肪酸の著明な増加を認めていたが、グループ間の有意な差はなかった。また、体重、心臓重量、脂肪重量、腎臓重量、血圧、脈拍数、血糖も3群間において差は認めなかった。各群20匹で観察を開始し、10週齢までの死亡数は、生食群で8匹、rat IgG群とMR16-1群で各3匹ずつであった。腎機能に関して、尿素窒素は3群間で差は認めなかったが、尿蛋白量は、生食群とrat IgG群でのみ有意に増加していた（$P<0.05$）。尿中アルブミン排泄（クレアチニン補正）は、生食群で55.2±54.2 mg/g、rat IgG群で60.3±78.1mg/gと増加したが、MR16-1群では10.6±3.7mg/gと他の２群と比較して有意に少なかった（$P<0.05$）。腎臓の組織学的所見については、生食群とrat IgG群において、糸球体毛細血管に脂肪滴の著明な沈着と、メサンギウム細胞の増殖を認めた。MR16-1群においては、これらの変化は有意に抑制されていた（$P<0.01$）。免疫組織学的所見は、MR16-1群において、コントロールの2群と比較して、メサンギウム細胞におけるIL-6の発現の減少を認めた。マクロファージのマーカーであるCD68の発現は、3群間で差を認めなかった。

〔　総　括　〕

著明な脂質異常を伴うApoE欠損マウスでは、尿蛋白量、糸球体における脂肪滴沈着、メサンギウム細胞の増殖ならびに、メサンギウム細胞におけるIL-6の発現が認められた。また、抗IL-6受容体抗体投与により、これらの変化は有意に抑制された。これらの結果より、IL-6は脂質異常症により促進される腎障害の病因として重要な役割を担っている可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

脂質異常症が腎疾患の促進に関与していることは、これまで臨床や基礎研究で報告されてきたが、その腎障害のメカニズムは未だ明確にされていない。その病因の一つとして、脂質異常症により引き起こされた炎症が、腎障害に重要な役割を担っていることが示唆されている。本研究では、抗IL-6レセプター抗体を用いて、炎症性サイトカインであるインターロイキン6（IL-6）の腎障害への関与を、重度の脂質異常症を発症するApoE欠損マウスを用いて検討した。１０週齢のApoE欠損マウスでは、著明な脂質異常を伴い、尿蛋白量の増加を認めた。腎臓の病理組織所見では、糸球体における脂肪滴沈着、メサンギウム細胞の増殖ならびに、メサンギウム細胞におけるIL-6の発現が認められた。また、抗IL-6受容体抗体投与により、これらの変化はコントロール抗体治療群と比べて有意に抑制された。これらの結果より、IL-6は脂質異常症により促進される腎障害の病因として重要な役割を担っている可能性が示された。本研究は、今後の脂質異常症に伴う臓器障害の研究の発展につながる研究であると考えられ、学位に値するものと考えられる。