The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Maxacalcitol ameliorates tubulointerstitial fibrosis in obstructed kidneys by recruiting PPM1A/VDR complex to pSmad3
Author(s)	井上, 和則
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59790
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

【24】

氏　　名	井上和則（いのうえかずのり）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学位記番号	第　25656　号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科内科系臨床医学専攻
学位論文名	Maxacalcitol ameliorates tubulointerstitial fibrosis in obstructed kidneys by recruiting PPM1A/VDR complex to pSmad3 （マキサカルシトールはPPM1A/VDR複合体をpSmad3に誘導する事で、片側尿管結紮モデルによる腎尿細管間質線維化を軽減させる）
論文審査委員	（主査） 教　授　楽木　宏実 （副査） 教　授　大薗　恵一　　教　授　野々村　祝夫

論文内容の要旨

〔　目　　的　〕

腎尿細管間質線維化はほぼ全ての進行性腎疾患に共通した病理学的所見であり、同病変の重症度は腎機能低下と相関するため、慢性腎臓病の新たな治療戦略を考える上で腎尿細管間質線維化抑制方法の開発は重要である。腎尿細管間質線維化の進展には、renin-angiotensin (RAS)系やTGF-β/Smad系の亢進が重要な役割を担っていることが知られており、現在臨床ではRAS阻害薬を中心とした慢性腎臓病の積極的治療が行われている。しかし、透析患者数は増加の一途を辿っており、新たな慢性腎臓病治療としてTGF-β/Smad系抑制法の開発が望まれている。

現在我が国で二次性副甲状腺機能亢進症に対して使用されている活性型ビタミンDアナログmaxacalcitol (22-oxacalcitriol(OCT))は、腎糸球体保護作用を有する事が報告されている。しかし、OCTが腎尿細管間質線維化を抑制するか否かは明らかではない。本研究では、OCTが腎尿細管間質線維化およびTGF-β/Smad系に及ぼす影響を評価し、OCTの慢性腎臓病治療薬としての可能性を検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

腎尿細管間質線維化のモデルとして片側尿管結紮(unilateral ureteral obstruction (UUO))モデルを用いた。6週齢雄性Sprague-Dawley ratを無作為にsham＋vehicle群（S+V群）、sham＋OCT群（S+O群）、UUO＋vehicle群（U+V群）、UUO＋OCT群（U+O群）に分け、vehicleもしくはOCTを1日2回皮下投与し、尿管結紮3日後に解剖した。U+V群では尿細管間質拡大・細胞浸潤・細胞外マトリックス発現亢進など尿細管間質線維化病変を認めたが、U+O群ではこれらの所見が改善した。U+V群、U+O群間で腎レニンmRNA/蛋白の発現に差を認めなかった事から、OCTはレニン発現を抑制することなくUUOラットの腎尿細管間質線維化を抑制したと考えられた。また、Sham 2群と比べU+V群では腎臓におけるTGF-β1の発現やSmad3のリン酸化が亢進し、U+O群ではこれらの変化が有意に抑制されていた。このため、OCTはTGF-β/Smad系抑制薬となる可能性があると考えられた。

次に、OCTによるTGF-β/Smad系抑制機序を明らかにするため、正常ラット腎上皮細胞株(NRK-52E)を用いた*in vitro*の検討を行った。NRK-52Eにおいても、OCTはTGF-β1により誘導されたSmad3のリン酸化や細胞外マトリックスの発現増加を抑制した。さらに、TGF-β1がTGF-β1自身の発現を誘導する事、TGF-β1の自己発現誘導がOCT濃度依存性に抑制される事を見出した。TGF-β1の下流にはSmad依存性経路と非依存性経路が存在するが、TGF-β1転写調節領域にpSmad3が結合し、Smad3阻害剤(SIS3)にてTGF-β1自己発現誘導が抑制されることから、同自己発現誘導はSmad3依存性であると考えられた。またOCTによるTGF-β1自己発現誘導の抑制作用は、ビタミンD受容体(VDR)とTGF-β1遺伝子転写調節領域との直接的結合を介さなかった。さらに同細胞にTGF-β1を投与するとSmad3脱リン酸化酵素である、protein phosphatase Mg^{2+}/Mn^{2+} 1A(PPM1A)とVDRの複合体が形成され、OCT投与によりこの複合体がpSmad3に誘導される事を見出した。以上の結果より、OCTはTGF-β1存在下で形成されるPPM1A/VDR複合体をpSmad3に誘導する事でpSmad3を脱リン酸化し、pSmad3-TGF-β1の悪循環を遮断する事で腎尿細管間質線維化を軽減させる事が明らかとなった。

〔　総　　括　〕

OCTはTGF-β1/Smad系を抑制する事で腎尿細管間質線維化を改善させた。OCTは慢性腎臓病に対する新たな治療薬となる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

本研究は活性型ビタミンDアナログである、maxacalcitol(22-oxacalcitriol(OCT))が尿細管上皮細胞において、Smad3依存性のTGF-β1自己発現誘導を抑制する事で、腎尿細管間質線維化を改善させる事を明らかとした。現在慢性腎臓病に対し、renin-angiotensin system (RAS)抑制薬を中心とした治療が行われているが、透析患者数は増加の一途を辿っており、慢性腎臓病に対する新たな治療法として、腎尿細管間質線維化の進展に重要な機序のひとつである、TGF-β1/Smad系の制御に着目した点は独自性をが高く、OCTがTGF-β1/Smad系を抑制し、抗線維化効果を示したことは臨床的意義が大きい。本研究はOCTがRAS抑制薬と併用可能な、新たな慢性腎臓病治療薬となる可能性を有し、さらに現在社会的問題となっている透析医療費の増加の抑制に繋がる可能性がある点から社会的意義は極めて大きい。以上の点から、本研究は学位の授与に値すると考える。