

論 文 内 容 要 旨

題目 Hydrogen Peroxide-inducible Clone-5 Regulates Mesangial Cell Proliferation in Proliferative Glomerulonephritis in Mice

(Hydrogen Peroxide-inducible Clone-5 はマウス増殖性糸球体腎炎のメサンギウム細胞増殖を制御する)

著者 Ariunbold Jamba, Shuji Kondo, Maki Urushihara, Takashi Nagai, Joo-ri Kim-Kaneyama, Akira Miyazaki, Shoji Kagami
平成27年発行 PLOS ONE に掲載予定

内容要旨

Hydrogen peroxide-inducible clone-5 (Hic-5) は、Transforming growth factor (TGF)- β 1 により発現が誘導される接着斑蛋白である。我々は、Hic-5 の発現が糸球体内ではメサンギウム細胞に局在すること、ヒト及びラットのメサンギウム増殖性糸球体腎炎で、糸球体細胞増殖と細胞外基質拡大に関連していることを報告してきた。今回増殖性糸球体腎炎においてメサンギウム細胞増殖に Hic-5 がいかに関与するかを明らかにするために Hic-5 欠損マウスを用いて動物実験及び培養細胞実験通じて検討した。

本研究では、最初に8週齢雄の野生型及び Hic-5 欠損マウスの片腎を摘出した1週間後にハブ毒を尾静脈より投与することで、メサンギウム増殖性糸球体腎炎を作成し Hic-5 の役割を解析した。野生型腎炎マウスでは腎炎惹起7日目で糸球体細胞の増殖と細胞外基質の拡大を示した。特筆すべきことに、腎炎惹起7日目において Hic-5 欠損腎炎マウスは、野生型腎炎マウスと比較して、糸球体細胞数、細胞外基質拡大と Ki-67 陽性細胞数の有意な増加が見られた。糸球体内のアポトーシス細胞数、増殖因子 (platelet-derived growth factor (PDGF)-BB と TGF- β 1) の糸球体内での発現、及び PDGF 受容体と TGF- β 受容体の糸球体での発現は、野生型腎炎マウスと Hic-5 欠損腎炎マウスの間で変化がみられなかった。以上より、アポトーシスや増殖因子による刺激の影響ではなく、Hic-5 の発現が増殖性糸球体腎炎の細胞増殖を制御する可能性が示唆された。次に、野生型及び Hic-5 欠損マウスから樹立したメサンギウム細胞を用いて施行した細胞培養実験で、PDGF-BB と TGF- β 1 による刺激を行うと、野生型細胞と比較して Hic-5 欠損細胞に細胞増殖の増強が認められた。Hic-5 のメサンギウム細胞の増殖抑制作用は、サイクリン D1 および p21

様式(8)

蛋白を含む細胞周期蛋白の発現の変化や調整と関連していた。

本研究結果より Hic-5 がマウス増殖性糸球体腎炎のメサンギウム細胞増殖を制御することが示唆された。Hic-5 の糸球体発現の調整をすることにより、糸球体腎炎の急性期のメサンギウム細胞の増殖を阻止しうる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1249号	氏名	Jamba Ariunbold
審査委員	主査	土井 俊夫	
	副査	玉置 俊晃	
	副査	西岡 安彦	

題目 Hydrogen Peroxide-inducible Clone-5 Regulates Mesangial Cell Proliferation in Proliferative Glomerulonephritis in Mice (Hydrogen Peroxide-inducible Clone-5 はマウス増殖性糸球体腎炎のメサンギウム細胞増殖を制御する)

著者 Ariunbold Jamba, Shuji Kondo, Maki Urushihara, Takashi Nagai, Joo-ri Kim-Kaneyama, Akira Miyazaki, Shoji Kagami
平成 27 年 PLoS ONE 第 10 巻 4 号 e0122773 に発表済。
(主任教授 香美祥二)

要旨 Hydrogen peroxide-inducible clone-5 (Hic-5) は、活性酸素及び TGF- β 1 により発現誘導される接着斑蛋白である。申請者らは Hic-5 の発現が糸球体内でメサンギウム細胞に局在すること、ヒト及びラットのメサンギウム増殖性糸球体腎炎で、細胞増殖と細胞外基質拡大に関連していることを報告してきた。

申請者は、メサンギウム増殖性糸球体腎炎における Hic-5 の役割を明らかにするために Hic-5 欠損マウスを用いて動物実験及び培養細胞実験を行った。得られた結果は以下の通りである。

1. 8 週齢雄の野生型及び Hic-5 欠損マウスにハブ毒を投与し増殖性糸球体腎炎を作成したところ、腎炎惹起 7 日目で野生型腎炎マウスは糸球体細胞増殖と細胞外基質の増加を示したが、Hic-5 欠損腎炎マウスは野生型マウスと比較して、糸球体細胞数、細胞外基質のさらなる増加を認めた。

2. 糸球体内のアポトーシス細胞数、増殖因子 (PDGF-BB、TGF- β 1)

の糸球体内での発現、及び PDGF 受容体と TGF- β 受容体の糸球体発現は、野生型マウスと Hic-5 欠損マウスの間で有意な変化はなかった。

3. 野生型及び Hic-5 欠損マウスのメサンギウム細胞を PDGF-BB や TGF- β 1 で刺激すると野生型の細胞増殖に比して Hic-5 欠損細胞はより強く細胞増殖した。

4. 増殖因子刺激下で Hic-5 欠損メサンギウム細胞は野生型細胞に比して、サイクリン D1 の発現増強や p21 蛋白発現抑制を示したことから、Hic-5 は細胞周期蛋白の発現を変化させて細胞増殖を抑制していると考えられた。

以上の結果は、Hic-5 の発現自体がアポトーシスや増殖因子発現とは関係無く、増殖性糸球体腎炎の細胞増殖を制御することを示唆している。本研究成果は腎炎進展機序を解明する上で有意義であり、糸球体腎炎の治療法開発に貢献すること大であると考えられ、学位授与に値すると判定した。