

論文の要約

報告番号	① 乙 第1249号	氏名	Jamba Ariunbold
学位論文題目	Hydrogen Peroxide-inducible Clone-5 Regulates Mesangial Cell Proliferation in Proliferative Glomerulonephritis in Mice		

論文の要約

【背景】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。

【目的】メサンギウム増殖性糸球体腎炎におけるメサンギウム細胞増殖にHic-5がいかに関与するかについて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。

【方法と結果】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。

【考察と結論】本研究結果は、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を示唆している。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。